

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA



**TRASPLANTE PULMONAR CON ÓRGANOS
PROCEDENTES DE DONANTES TRAS LA
MUERTE CARDIACA (DONANTES DE ASISTOLIA
O DONANTES A CORAZÓN PARADO).**

**MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR
PRESENTADA POR**

Diego Aníbal Rodríguez Serrano

Bajo la dirección de los doctores

Elpidio Calvo Manuel
Francisco del Río Gallegos

Madrid, 2011

ISBN: 978-84-694-3765-0

© Diego Aníbal Rodríguez Serrano, 2011

Tesis Doctoral:

**TRASPLANTE PULMONAR CON ÓRGANOS
PROCEDENTES DE DONANTES TRAS LA
MUERTE CARDIACA (DONANTES EN
ASISTOLIA O DONANTES A CORAZÓN
PARADO)**



Doctorando: Diego A. Rodríguez Serrano.

Directores: Prof. Dr. Elpidio Calvo Manuel.

Prof. Dr. Francisco Del Río Gallegos.

Dedicatoria:

A Marta, Nilda, María, Mario y a toda mi familia.

A mis padres, tíos, primos y amigos por enseñarme lo que puedo ser y lo que debo hacer.

A todos aquellos que hicieron este trabajo posible.

Agradecimientos:

A Paco, Elpidio, José Ramón, Manolo, Ana y todo el equipo de trasplantes del Hospital Clínico San Carlos.

A los equipos de trasplante del Hospital Puerta de Hierro y Marqués de Valdecilla.

A la Unidad de Investigación del Hospital Clínico San Carlos, especialmente a Manuel.

A la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Clínico San Carlos.

A todos aquellos que me ayudaron a convertirme en médico.

ÍNDICE

1)	Introducción.	8
2)	Trasplante pulmonar en España.	20
3)	Indicaciones del trasplante pulmonar.	27
4)	Contraindicaciones del trasplante pulmonar.	34
5)	Tipos de trasplante pulmonar.	37
6)	Evaluación del candidato a trasplante pulmonar.	40
7)	El donante pulmonar.	41
8)	Preservación pulmonar.	74
9)	Conceptos técnicos del trasplante pulmonar.	76
10)	Control postoperatorio inmediato.	80
11)	Complicaciones del trasplante pulmonar.	83
12)	Justificación del estudio.	97
13)	Hipótesis del estudio.	101
14)	Objetivos del estudio.	102
15)	Material y métodos.	103
16)	Resultados.	132
17)	Discusión.	226
18)	Conclusiones.	266
19)	Referencias bibliográficas.	268
20)	Glosario de tablas.	295
21)	Glosario de figuras.	299
22)	Glosario de abreviaturas.	301
23)	Anexos	304

1- INTRODUCCIÓN.

Desde hace miles de años el hombre ha intentado sanar a través de la sustitución de los órganos enfermos. De acuerdo con la historia, uno de los primeros trasplantes lo realizaron San Cosme y San Damián. Trasplantaron a una cortesana la pierna de un cadáver para sustituir la suya enferma de cáncer; la pierna cumplió, más o menos aceptablemente, su función, el tiempo suficiente. La pierna trasplantada pertenecía a un soldado muerto en combate. Por este hecho fueron canonizados, y posteriormente elevados al rango de patronos de médicos y cirujanos. En definitiva, actuaron como coordinadores y cirujanos de trasplante, pues realizaron la selección de donante y receptor, validaron el órgano a trasplantar y realizaron también el implante.

Aún cuando la historia real del trasplante clínico entre humanos se remonta a hace menos de un siglo (Joseph Murray, Boston, 1954), el primer hito en el que se asienta la posibilidad de realizarlos fue el desarrollo de la técnica de sutura vascular desarrollada por Alexis Carrel, cirujano merecedor del Premio Nobel de Medicina en 1912.

A principios del siglo XX se realizaron los primeros intentos de trasplante en animales. Estos se llevaron a cabo fundamentalmente con riñones, por tratarse de un órgano par y ser necesario sólo uno para mantener la función renal. Emerich Ullmann (1861-1937) se convierte en pionero, tras realizar un autotrasplante en un perro implantándole un riñón en el cuello en 1902, y demostrando la perfecta viabilidad del injerto.

Este primero y otros experimentos con animales animaron, en enero de 1906, a Mathieu Jaboulay a realizar el primer trasplante renal entre humanos. Este intento fue un fracaso y el riñón no llegó a funcionar. En ese año, otros cirujanos europeos también lo probaron sin éxito. Se trataba de intentos aislados en los que no se tenían en cuenta factores importantes como la compatibilidad del órgano, ni tan siquiera la viabilidad del mismo por sus características anatómicas ni el método de preservación utilizado.

A mediados del siglo XX se describen los primeros intentos protocolizados de trasplante. En ellos se tenían en consideración por vez primera factores como la preservación del injerto (se mantenían fríos, aunque no en condiciones de esterilidad),

y se seleccionaba a los donantes por criterio de edad, eligiéndose como tales sólo a los más jóvenes.

Los trasplantes, en esta primera era, siempre se realizaban con órganos de cadáver y siempre procedentes del grupo de donantes a corazón parado, pues la definición de muerte encefálica estaba aún lejana.

El primer trasplante de donante vivo emparentado (una madre cedió el riñón a su hijo), se realizó en París en la Navidad de 1952. El trasplante tuvo éxito inicialmente y funcionó durante veintiún días, falleciendo el receptor tras sobrevenir el rechazo del órgano trasplantado.

Fue Küss en 1953 quien señaló que, dada la importancia del rechazo del órgano trasplantado, y a la luz de los conocimientos de aquel momento, sólo era razonable establecer una selección de donante y receptor entre gemelos univitelinos por tener la misma constitución genética. En 1954, Joseph Murray realizó el primer trasplante renal con éxito y con una supervivencia larga de injerto y receptor. El éxito fue debido a que se realizó entre gemelos genéticamente idénticos, y sin posibilidad para el rechazo. Joseph Murray recibió años más tarde el Premio Nobel. Este primer éxito abrió la puerta a otros muchos en Estados Unidos y Europa a partir de entonces.

En 1962, de nuevo en Boston, se realizó el primer homotrasplante renal con inmunosupresión farmacológica y buen resultado a largo plazo.

En 1963 Thomas Starzl realizó el primer trasplante hepático con éxito, y en 1967 Christian Barnard realizó en Sudáfrica el primer trasplante cardíaco. Estos hechos están ya en la memoria de muchos de nosotros.

En 1947 el fisiólogo ruso Demikhov realizó con éxito el trasplante de un lóbulo pulmonar en perros. Tres años más tarde Bellinazo y Pulin realizaron aloinjertos y autoinjertos de lóbulos pulmonares caninos. Las primeras investigaciones documentaron un deterioro de la función del injerto que ocasionó la muerte del animal alrededor de los 7 días.

Hardy llevó a cabo el primer trasplante pulmonar (TP) en humanos en 1963 en la Universidad de Mississippi ⁽¹⁾; el paciente sobrevivió 18 días. Este intento fue seguido

por otros a lo largo de los siguientes 20 años. Se realizaron un total de casi 40 intentos de TP, sin ningún superviviente a largo plazo.

Paralelamente a todos estos hitos, y contribuyendo de forma definitiva al éxito de los trasplantes aparece otro gran punto de apoyo. Éste es el descubrimiento y aplicación clínica, en la década de 1960, de los fármacos inmunosupresores. Primero los esteroides (cortisona) y posteriormente la ciclosporina A (CSA), desarrollada en 1970, permitieron supervivencias más prolongadas de los injertos, si bien es cierto que, no exentas de los efectos secundarios que corresponde al uso de estos fármacos.

Con el descubrimiento de la ciclosporina mejoró la supervivencia del TP. Reitz et al ⁽²⁾. establecieron que la inmunosupresión con CSA más Azatioprina prevenía el rechazo agudo. No introducían corticoides hasta los 14 días con lo que evitaban su efecto deletéreo sobre la cicatrización de la sutura traqueal.

En la Universidad de Toronto, tras largos años de investigación, se realizó el primer TP en 1978 a un paciente que falleció tres semanas después por dehiscencia de la anastomosis bronquial. Posteriormente, el grupo de Toronto se centró en el estudio de las complicaciones bronquiales mayores.

Lima y sus colaboradores ^(3, 4), en un esfuerzo por restaurar la circulación bronquial, idearon la omentopexia bronquial, es decir, recubrir con epiplon vascularizado la sutura bronquial. El aporte de sangre sistémica a los bronquios, procedente de vasos colaterales desde el epiplon se restablecía en 4 días, con el beneficio adicional de una mayor protección, en caso de dehiscencia de la sutura, frente al desarrollo de una fístula broncopleuraleal o broncovascular.

Tras la resolución de los principales problemas de la anastomosis bronquial, en 1982 se realizó un TP en un paciente con fallo multiorgánico secundario a envenenamiento por paraquat que presentaba una neumonitis tóxica severa. El paciente, pese a tener un intercambio de gases excelente, no pudo ser retirado de la ventilación asistida debido a la miopatía por paraquat, falleciendo a los 93 días, sin haber desarrollado complicaciones bronquiales significativas ⁽⁵⁾.

El 7 de noviembre de 1983 J.D. Cooper realizó un TP derecho a un paciente de 58 años con Fibrosis Pulmonar Idiopática (FPI) en estadio final, el paciente sobrevivió seis años y medio a la operación, falleciendo tras este tiempo por insuficiencia renal. A este paciente siguieron otros muchos con fibrosis pulmonar y supervivencias prolongadas; el éxito logrado estimuló el interés por el TP en otras patologías.

En 1981 Reitz realizó con éxito el trasplante combinado de corazón-pulmón en pacientes con insuficiencia cardiaca derecha terminal e incremento de la resistencia vascular pulmonar secundaria a hipertensión pulmonar primaria o síndrome de Eisenmenger ⁽⁶⁾.

Los primeros trabajos experimentales sobre trasplantes pulmonares en España aparecen en 1963⁽⁷⁾. Casi 30 años después (1990) se consigue realizar el primer trasplante cardiopulmonar y los primeros uni (1990) ⁽⁸⁾ y bipulmonar (1992) ⁽⁹⁾.

En 1993 se trasplantó el primer paciente con fibrosis quística y en 1994 se realizó el primer trasplante pulmonar infantil, ambos en Valencia ⁽¹⁰⁾.

Los nuevos descubrimientos y la mejora de las terapias inmunosupresoras desde sus comienzos, unidos a la adecuada selección de donante y receptor por criterios de histocompatibilidad se han constituido en una de las razones del éxito de los trasplantes en todo el mundo, consiguiendo que esta utopía de hace siglos sea una realidad en la actualidad.

El último pilar en que se sustenta el éxito de los programas de trasplante es el de la definición legal y ética de la condición de muerte tanto encefálica como cardiaca. Partiendo de la base de que la mayoría de los donantes de órganos son cadáveres, el poder acceder a un número suficiente de los mismos pasa ineludiblemente por poder definir con absoluta certeza cuándo una persona está muerta y puede, por tanto, ser considerada potencial donante de órganos. Los aspectos éticos y legales relacionados con el trasplante de órganos son la piedra angular para poder desarrollar programas de este tipo en cualquier país del mundo.

El debate ético, que suscita la donación de órganos, sigue hoy en día siendo uno de los temas fundamentales en diversos foros tanto médicos como bioéticos. Muchas

preguntas intentan ser resueltas: ¿Cuándo está realmente muerta una persona? ¿Cuándo se pierde la condición de persona como ser? ¿Es asimilable la muerte encefálica tal y como hoy en día la definimos y entendemos con la muerte como concepto absoluto? ¿Es posible determinar un área en la anatomía donde esté claramente representada la esencia del ser humano, y cuya destrucción comporte la muerte aun a pesar de seguir biológicamente vivo? ¿Cuándo se puede establecer como irreversible la muerte cardíaca para detener los esfuerzos por reanimar a la persona y poder plantear la donación? A lo largo de las siguientes líneas, intentaremos responder a estas preguntas.

La ética parte de una premisa fundamental: *todos los hombres son iguales y merecen igual consideración y respeto*. Desde aquí establece la bioética los cuatro pilares fundamentales en los que se apoya, y que deben ser respetados cuando no exista conflicto entre ellos:

Principio de Justicia: Equidad en las prestaciones. En el proceso de donación de órganos, igualdad de oportunidades en el acceso a cualquiera de los órganos o tejidos que se necesiten para mantener la vida o mejorar la calidad de la misma. Cada paciente tendrá igual derecho a la utilización de un tejido, siempre y cuando las condiciones de disponibilidad así lo permitan. La accesibilidad del tejido u órgano se basará en una selección de acuerdo con criterios claros y previamente establecidos. Se debe atender a criterios de compatibilidad, urgencia, factores geográficos y tiempo en lista de espera.

Principio de no-maleficencia: No se puede obrar con intención de dañar (*primum non nocere*). Sólo se debe tratar con aquello que esté indicado y que proporcione un beneficio científicamente probado.

Principio de beneficencia: Se debe actuar buscando el bien del paciente (en este caso del receptor).

Principio de autonomía: Toda persona competente es autónoma en sus decisiones. Refleja el derecho de cualquier paciente a aceptar o rechazar la donación de sus órganos o tejidos, o a aceptar el implante de otros. En el caso del donante cadáver, este derecho se delega en su familiar más próximo o tutor y, por tanto, representante del mismo.

En estos principios existen dos niveles de jerarquización. En el primer nivel, de ámbito público, están los principios de justicia y no-maleficencia. En el segundo, de ámbito individual o privado, están los principios de autonomía y beneficencia. De existir conflicto entre los dos niveles, tienen prioridad absoluta los principios públicos, o, lo que es igual, los autonómicos de segundo nivel son obligatorios siempre que no entren en conflicto con los primeros. El ejercicio del derecho de autonomía de un paciente asegura que siempre sea potestad suya aceptar o rechazar la donación o recepción de un tejido humano.

Desde el punto de vista legal, en España, todo el proceso de donación y recepción de órganos y tejidos humanos viene regulado por la Ley 30/1979 y por el Real Decreto 411/1996, Real Decreto 426/1980 y Real Decreto 2070/1999 ^(11, 12, 13). En el marco europeo, el Grupo Europeo de la Ciencia y Nuevas Tecnologías y el Convenio Relativo a los Derechos Humanos y la Biomedicina del Consejo de Europa han sido los organismos que más normativas han promovido en este sentido a nivel general y supranacional, contribuyendo de este modo a sentar las bases de las normativas específicas de cada uno de los países de la Comunidad Europea.

La Ley Española es una ley de consentimiento presunto. Toda persona que fallezca en territorio nacional es potencialmente un donante de órganos, salvo que en vida hubiera expresado de forma clara su oposición a la donación. No obstante, uno de los pilares del éxito del modelo español radica en el hecho de que nunca se aplica esa norma de forma impositiva. Siempre es la familia del donante la que accede a la donación si así lo considera. La familia firma un *asentimiento* mediante el cual ratifica que el potencial donante nunca había hecho mención expresa de su oposición a donar una vez muerto.

Otro requisito legal que se exige desde la bioética es la necesidad de firmar un consentimiento informado, tanto para la donación de órganos como para el trasplante de los mismos. El consentimiento informado es un proceso informativo mediante el cual se recibe del responsable del procedimiento de donación y trasplante toda la información que requiera la familia, el donante y el receptor referente a la donación, incluyendo los riesgos y beneficios que cabe esperar de la misma (Ley General de Sanidad). El proceso informativo debe quedar reflejado en un documento escrito.

La bioética surge como respuesta al progreso que experimentan la medicina y otras ciencias, en las que el exceso de tecnificación y los avances en otros terrenos como la genética demandan una limitación y racionalización de las actuaciones médicas. Aparece la necesidad de acompañar la valoración estrictamente técnica con la estimación de los valores (humanos, autonómicos, económicos y sociales) del enfermo, en este caso concreto del donante (o su familia) y del receptor.

En lo que se refiere al concepto de donante en muerte encefálica; como hemos dicho previamente, es necesario establecer y definir con claridad conceptos aparentemente obvios, pero de muy difícil limitación, como es el de la propia muerte. ¿Cuándo se produce la muerte real de una persona, sobre todo si su corazón sigue latiendo? De este hecho deriva directamente lo que en la literatura anglosajona se ha denominado *the dead donor rule*, es decir, en la donación procedente de cadáver hay que estar completamente seguro de la condición de muerte antes de considerarle potencial donante de órganos.

En el donante en asistolia surge también un interrogante respecto a cuánto tiempo es necesario esperar sin medidas de reanimación para poder determinar por un lado la irreversibilidad de la propia parada cardiorrespiratoria y por otro lado la certeza de la muerte. Por último, aflora el posible conflicto de intereses entre el equipo médico que atiende al potencial donante y el equipo encargado de llevar adelante la extracción de órganos ^(14, 15).

La donación de órganos y tejidos comenzó hace algo más de medio siglo con donantes cadáver a corazón parado ^(15, 16). No obstante, a pesar de la existencia de procedimientos bien estructurados y capaces de ofrecer resultados iguales o superiores a los de donantes en muerte encefálica, es sin duda este último grupo el que constituye la fuente principal de órganos para el trasplante ^(15, 17).

El concepto de muerte encefálica se configura de forma definitiva en los años 1970 – 1980, y sienta la base principal para la donación de órganos en los países occidentales. En este concepto aparecen desde un principio dibujados los límites éticos y legales que permiten la donación de órganos vitales para el trasplante. En España la ley recoge de forma amplia todos los aspectos referentes a la definición legal de muerte. Inicialmente se regula todo lo referente a la muerte encefálica a través del Real Decreto 426/1980 de 22 de Febrero, que desarrolla la Ley 30/1979 de 30 de

Octubre, y posteriormente se completan algunos aspectos referentes al diagnóstico legal de muerte encefálica y se regula todo lo referente a la muerte cardíaca en el Real Decreto 2070/1999 (BOE de 4 de Enero de 2000). Aún a pesar de esta sólida base legal y científica existe un intenso debate que hace que hoy en día todavía se planteen cuestiones que para algunos llegan a poner en duda la coherencia teórica del concepto y la consistencia interna del mismo ⁽¹⁸⁾.

El término *muerte encefálica* fue enunciado por primera vez por Christian Pallis en 1965 tras la descripción de un caso de trasplante renal de un donante con corazón latiente pero sin signos clínicos de actividad en el tronco encefálico y en situación clínica de lo que entonces se definía como *coma dépassé* ⁽¹⁹⁾.

La muerte encefálica se define formalmente en 1968 en el informe ad hoc de la Harvard Medical School ⁽²⁰⁾. En 1981, otro informe, el de la Consultora Médica de la U.S. President's Commission, determina por primera vez los criterios para llegar al diagnóstico de esta situación clínica y la establece como sinónimo de muerte como concepto global ⁽²¹⁾. De acuerdo con este primer informe, el componente esencial y definitorio de muerte encefálica es la muerte del tronco del encéfalo, para lo cual es preciso:

- Determinar ésta a través de exploraciones inequívocas realizadas en territorios dependientes de pares craneales que se originan en dicha región del sistema nervioso central.
- El paciente / potencial donante debe estar en coma.
- Es obligada la presencia de apnea en ausencia de drogas depresoras del centro respiratorio.
- Ausencia de actividad eléctrica cerebral demostrada por electroencefalograma y confirmada veinticuatro horas más tarde.

Todo ello debe darse en ausencia de drogas depresoras del sistema nervioso central y a una temperatura superior a 32° C.

En España, la Conferencia de Consenso de 1995 permitió trasladar a nuestra realidad más próxima la definición de la situación de muerte cardíaca y la consolidación de los programas de donación a corazón parado. También sirvió para sentar la base sobre la que se estructura la legislación que regula definitivamente la donación y trasplante de

órganos en España tanto en los donantes en muerte encefálica como en asistolia ^(11-13, 22). La nuestra es, sin duda alguna, la legislación más avanzada y clara del mundo en materia de trasplantes. De acuerdo con ella, exploraciones como el electroencefalograma, angiografía cerebral o cualquier otra prueba de detección de flujo, quedan relegados a la condición de tests confirmatorios de la muerte en el adulto, o exigibles sólo en presencia de determinadas lesiones infratentoriales capaces de permitir la viabilidad de regiones más o menos amplias de la corteza cerebral, aún en presencia de destrucción del tronco. Sí se exige en España la determinación de pruebas confirmatorias en niños de corta edad, por las especiales características del sistema nervioso central antes de su completa madurez ⁽¹¹⁻¹³⁾.

Se establece así de forma definitiva que el *patrón oro* para la constatación de la muerte y, por tanto, la condición obligada para el cumplimiento de la *dead donor rule*, es la muerte del tronco del encéfalo, con la comprobación simultánea de ausencia de flujo sanguíneo o actividad en el resto del encéfalo por encima del tentorio ⁽²³⁾. Esto último es factible mediante exploraciones radiológicas invasivas (arteriografía convencional, arteriografía de sustracción digital), o no invasivas (angio-TAC, angio-RNM), y sobre todo, hoy en día, a pié de cama y sin necesidad de administrar contraste, mediante el eco-doppler de troncos supraaórticos.

Independientemente del debate ético al que están sujetos éste y otros aspectos relacionados con el trasplante de órganos, es necesaria la traducción de dichos conceptos en términos concretos en la legislación vigente. Se evita así la interpretación individual o sujeta a condicionamientos personales que se podría hacer de cada caso concreto y que impediría establecer patrones comunes de cara a la donación de órganos y vulneraría el derecho de justicia del receptor.

Es también exigible que la Ley determine los requisitos necesarios para establecer la muerte del donante, con objeto de amparar no sólo a éste y al receptor, sino también a los profesionales sanitarios que hacen posible el trasplante.

Una de las preguntas clave en el debate ético es la de si la muerte encefálica (o troncoencefálica) proporciona una definición plausible de muerte biológica. Independientemente de casos concretos como el de España, en el que la definición es asumida por la comunidad científica y por el estamento legislativo y en el que además existe una amplia implantación y concienciación social para el trasplante, la respuesta

es sí. Autores pioneros en este campo como Pallis así lo defienden y proclaman ^(24, 25), estableciendo de forma clara y taxativa que la muerte debe ser equivalente como concepto a la destrucción del tronco encefálico. De acuerdo con esta definición, se acepta que el organismo es un sistema de órganos coordinados por el sistema nervioso central y la muerte encefálica comporta la pérdida irreversible de la capacidad de integración corporal e interacción social.

A partir de aquí las diferentes sociedades han ido celebrando reuniones y conferencias de consenso que han hecho posible progresar en el trasplante de órganos.

Aún cuando en todo el mundo los programas de donación están incrementando año tras año la disponibilidad de órganos y tejidos para el trasplante, las listas de pacientes en espera de un órgano también van en aumento. Es por esta situación que tanto en España como en otros países se han puesto en marcha programas de donación a partir de los denominados *donantes marginales* o con criterios expandidos (*expanded criteria donors*).

El concepto de *donante marginal* también está sujeto a revisión. Si entendemos por tal a aquél que por razón de su condición podría aportar órganos de peor calidad en cuanto a resultados tras el trasplante, encontramos que, hoy por hoy, la mayor parte de los donantes en muerte encefálica (teóricamente no marginales) se agrupan en torno a las bandas de mayor edad, lo cual nos hace pensar en órganos subóptimos por razones obvias en muchas ocasiones. El aumento de las medidas de seguridad en la conducción, el manejo agresivo y eficaz de la patología cerebrovascular en las unidades de cuidados intensivos y el desarrollo de sistemas de emergencia extrahospitalaria eficaces y bien dotados han disminuido de forma muy significativa el número de donantes en muerte encefálica, especialmente en los grupos más jóvenes. Esto hace que esos donantes teóricamente no marginales ofrezcan órganos para el trasplante cada vez más próximos al límite. Por otro lado, grupos como los donantes a corazón parado, clásicamente considerados como marginales, han venido, gracias al desarrollo de procedimientos específicos bien estructurados, a aportar mejores resultados que aquellos provenientes de los de muerte encefálica ⁽²⁶⁾. Este fenómeno está siendo observado en muchos países, entre ellos España, y en muchos de ellos constituyen un alto porcentaje de los donantes reales.

En cuanto a los donantes a corazón parado, la conferencia de Maastrich de 1995 permitió la clasificación de este grupo y sentó los principios en torno a los cuales hoy se agrupan estos programas en todo el mundo ^(27, 28). Las clases de donante en asistolia son:

- **Tipo I:** Fallecido antes de la llegada al hospital, con un tiempo de parada cardiorrespiratoria conocido.
- **Tipo II:** Fallecido en el hospital, por parada cardiorrespiratoria tras intento de reanimación infructuoso.
- **Tipo III:** Paciente en situación de gran daño neurológico, sin criterios de muerte encefálica y dependiente de medios de soporte vital avanzado en una unidad de cuidados intensivos, al que se le retiran las medidas de soporte vital en espera de que se produzca la parada cardiorrespiratoria. Tras la misma se procede a la rápida extracción de los órganos. De acuerdo con algunos procedimientos, a este tipo de donante se le administran, antes de la retirada de las medidas de soporte vital, fármacos destinados a atenuar los efectos de la isquemia caliente, como heparina o fentolamina.
- **Tipo IV:** Donante con criterios de muerte encefálica que presenta durante el período de mantenimiento en la unidad de cuidados intensivos, mientras se esperan los permisos judicial y/o familiar, una parada cardíaca, siendo trasladado al quirófano para la rápida extracción de los órganos.

A partir de la clasificación de Maastrich se consideran dos grandes grupos: los donantes incontrolados, correspondientes al tipo I y II, en los cuales la parada cardiorrespiratoria se produce fuera del hospital o poco después de llegar a él; y los controlados, en los que el cese circulatorio se produce de una forma presenciada y, sobre todo en el tipo III, casi programada. Algunos autores consideran al tipo IV como incontrolado por la imposibilidad de prever, aunque sea de forma aproximada, el momento de la parada cardíaca ⁽¹²⁾.

En el donante a corazón parado el concepto de muerte aparece de forma más evidente para la población general. Es más fácil entender la muerte cuando el corazón

ha dejado de latir que cuando todavía está bombeando sangre, aunque dependa de drogas y máquinas para hacerlo y lo que realmente ha muerto es el cerebro.

El debate ético y legal en el de donante a corazón parado se centra en otros aspectos. En primer lugar, hay que determinar cuándo se considera que la parada cardiaca es irreversible, y por tanto las opciones que existen son detener la reanimación y trasladar el cuerpo al tanatorio o tratar de mantener el cadáver con unas medidas de preservación que permitan acceder a la donación de órganos.

En los donantes tipo I, II y IV de la clasificación de Maastrich, la asistencia se presta de acuerdo con las recomendaciones científicas de las dos sociedades que hoy en día sientan doctrina en materia de reanimación cardiopulmonar, la American Heart Association (AHA) y el European Resuscitation Council (ERC), así como el organismo que sirve de nexo entre ambos, el International Liaison Committee on Resuscitation (ILCOR). De acuerdo con estas sociedades y con las recomendaciones que a través de ellas se establecen y revisan cada 5 años, se puede detener la reanimación: 1.- Si tras treinta minutos de maniobras de resucitación cardiopulmonar avanzada correctamente realizadas, con todos los medios necesarios y 2.- Todo ello a una temperatura superior a 32° C, no se logra restablecer la función pulsátil del corazón⁽²⁹⁾. Este extremo se recoge así en la Ley Española⁽¹¹⁻¹³⁾, posibilitando la donación de órganos en los donantes a corazón parado tipos I, II y IV. La ley exige además un período de asistolia de al menos cinco minutos para asegurar que se está ante una situación de lesión troncoencefálica irreversible por anoxia⁽¹¹⁻¹³⁾.

En esta situación, el debate quedaría reducido a la necesidad de tener que establecer medidas de preservación (by pass extracorpóreo con oxigenación de membrana de acuerdo con el procedimiento de donación a corazón parado del Hospital Clínico San Carlos), aún sin el conocimiento de la familia. La administración de fármacos en este caso no plantea objeción alguna, pues no se le prescriben a un paciente que no va a obtener beneficio alguno de las mismas, sino a un cadáver, potencial donante de órganos, como una maniobra más de preservación.

La Ley en España permite el establecimiento de estas maniobras de preservación que suponen una mínima agresión al cadáver (incisión de 5-8 cm. en la región inguinal), que no altera la investigación forense ni atenta contra el derecho de integridad. Por otro lado, se establece la argumentación positiva de que gracias a la aplicación de

estas medidas de preservación, la familia tiene la oportunidad de acceder a la donación. Este hecho viene respaldado por la realidad en nuestro país, ya que el porcentaje de negativas a la donación en este grupo es prácticamente nulo, y el beneficio social derivado de esto es inmenso.

El gran debate ético en la donación a corazón parado se centra en el tipo III de la clasificación de Maastrich. Este es el donante a corazón parado más habitual fuera de nuestras fronteras ^(30, 31). El procedimiento más conocido en el donante tipo III es el de la Universidad de Pittsburgh ⁽³²⁾ en el que, de forma esquemática, se retiran las medidas de soporte vital a un paciente con gran daño neurológico (amparado por el principio de no aplicación de un tratamiento fútil), y se espera la parada cardíaca. Los aspectos éticamente más conflictivos en el donante tipo III son: para optimizar la donación y atenuar los efectos de la isquemia caliente, se administran drogas como heparina (para reducir el riesgo de trombosis en el órgano a extraer) o fentolamina (para mejorar la perfusión tisular de dichos órganos). Estos fármacos se le aplican al paciente, aún sin criterios de muerte, no para atenuar su sufrimiento en un estadio final de la enfermedad ni para intentar mejorar su situación clínica, sino únicamente bajo la consideración de potencial donante. En la mayoría de los procedimientos no se exige consentimiento informado para la administración de esta medicación previa a la muerte.

Una vez que se ha valorado al paciente como irrecuperable desde el punto de vista neurológico y se ha obtenido consentimiento familiar para la donación, se traslada al potencial donante a quirófano, donde se suspenden las medidas de soporte vital y se espera la parada cardíaca. El tiempo que transcurre entre esos dos hechos es imposible de determinar, y a veces se prolonga de forma casi indefinida, obligando ocasionalmente a devolver al paciente a la Unidad de Cuidados Intensivos. Una vez que el corazón se para, no existe un patrón fijo a la hora de establecer el tiempo necesario para considerar la parada cardíaca irreversible. Varía entre 2 y 20 minutos según la mayoría de los procedimientos.

Hay mayor posibilidad de que aparezca un conflicto de intereses entre el equipo médico asistencial y el responsable de la donación. Este procedimiento ha ido modificándose, de forma que en los países en que está en vigor, se obtiene un alto rendimiento en la donación y una mínima incidencia de efectos adversos, tanto en el proceso de donación como en el trasplante.

El tipo III de Maastrich es el menos complicado técnicamente, pues el potencial donante está en el hospital, se puede atender con mayor tranquilidad al proceso de obtención de permiso familiar, y se puede predecir, aunque sea de forma aproximada, el momento de la extracción. En Estados Unidos está resurgiendo la donación a partir de este grupo, en parte debido a la presión asistencial generada por la incesantemente creciente lista de espera y, en parte, por la reducción en el número de donantes en muerte encefálica ⁽³³⁾. El Comité de Ética del American College of Critical Care Medicine publicó en el año 2001 las recomendaciones para la donación a corazón parado ⁽³⁴⁾. En ellas sienta la legislación americana la base para el desarrollo pleno de este tipo de donación y responde a preguntas tan complejas como la de cuánto tiempo debe permanecer en parada circulatoria el cadáver para poder considerarlo definitivamente muerto. Este periodo se establece en *al menos dos minutos*, aunque recomienda un tiempo de más de cinco.

Existen dos hechos importantes a considerar en el momento de valorar el resurgimiento de los procedimientos de donación a corazón parado. Por un lado, la tradición histórica establece que este tipo de donante era el único posible antes de definirse la muerte encefálica ^(12, 34). Por otro lado, la realidad social muestra que existen sociedades, como la de Japón, en las que, a pesar de estar el concepto de muerte encefálica legalmente regulado, éste no goza de una clara implantación popular ^(25,35). Es de destacar que los tipos I, II y IV son los más sencillos de asumir social y legalmente, pues evidentemente no vulneran el principio de la *dead donor rule*, pues la muerte como hecho irrefutable y global es fácil de establecer y la legislación es capaz de definirlo con claridad. En el tipo III, la muerte como entidad no existe hasta la retirada del soporte vital. Es preciso establecer una base sólida, tanto científica como legal para establecer el límite y también la continuidad entre dos procedimientos distintos, el de la limitación de esfuerzo terapéutico habitual en las UCIs y el del propio procedimiento de la donación de órganos.

El establecimiento de procedimientos bien estructurados con donantes a corazón parado ha permitido que los resultados con los órganos trasplantados de este tipo de cadáver sean hoy, iguales o mejores en muchos grupos que los obtenidos de donantes en muerte encefálica ^(16, 35-37). Todo esto ha contribuido a movilizar a la comunidad científica y a los legisladores a realizar continuos esfuerzos destinados a establecer con claridad los límites éticos del trasplante y adaptar la legislación en cada país a su propia realidad ^(11, 25, 35, 38-43).

2- TRASPLANTE PULMONAR EN ESPAÑA.

Con una tasa de donación en el año 2009 próxima a los 35 donantes por millón de población (p.m.p.), la situación de los trasplantes en España es excelente ⁽⁴⁴⁾. Hoy en día, esta cifra está próxima a lo que se considera el “techo” de la donación acorde con las actuales características sociodemográficas, tanto dentro como fuera de nuestro país (figura 1).

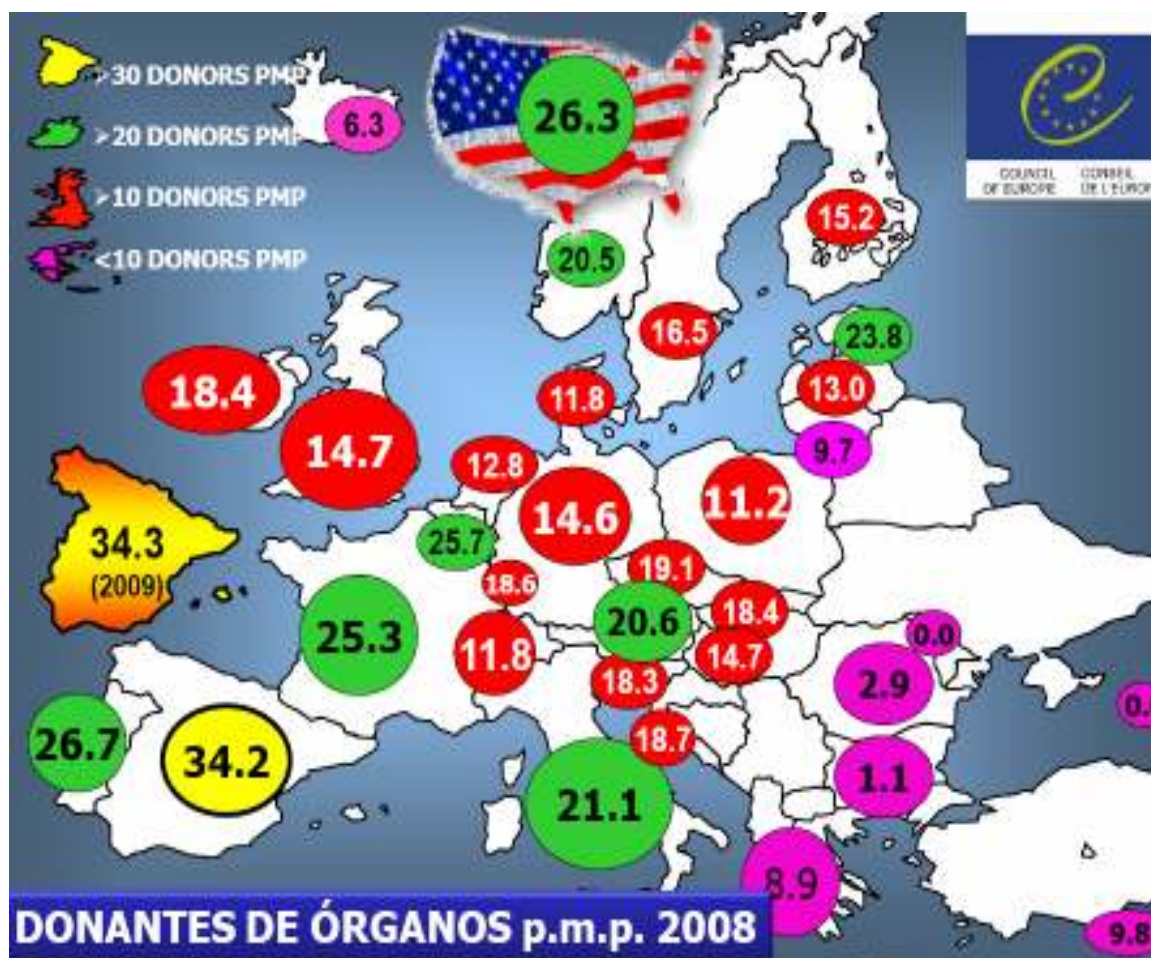


Figura 1: Donantes de órganos por millón de población 2008 (Fuente ONT).

En el modelo español se sigue una estructura piramidal. En el vértice de la pirámide está la Organización Nacional de Trasplantes (ONT), máximo responsable y garante de los procedimientos de trasplante a lo largo de todo el territorio nacional. A ella corresponde velar por la integridad de los mismos, así como sentar procedimientos comunes y de mutua integración, evitando conflictos de intereses entre Comunidades, programas y equipos ⁽⁴⁵⁾. También es responsable de sentar los criterios de distribución de órganos de acuerdo con las más estrictas normas éticas y las

necesidades clínicas, y facilitar los medios y la infraestructura necesarios para hacer posible el traslado del órgano al lugar en que más necesario sea. Por debajo en la pirámide están las 17 coordinaciones autonómicas de trasplantes. Cada una de ellas vela por la calidad y competencia de los diferentes programas dentro de su propia Comunidad Autónoma. También es responsable de servir de puente hacia arriba y hacia abajo en la pirámide. Por último, en la base están las coordinaciones hospitalarias de trasplantes. En cada una de ellas, uno o varios profesionales, normalmente especialistas en Cuidados Intensivos o en Nefrología, se encargan del proceso de detección de potenciales donantes, así como de todo el procedimiento concreto de extracción e implante de órganos. En cada hospital extractor hay uno de estos equipos, minimizando al máximo las posibles pérdidas de potenciales donantes. Debemos constatar que la comunicación entre los diferentes niveles de la pirámide es fluida, ágil, eficaz y cordial.

El denominado modelo español ha hecho de nuestro país referente mundial en materia de donación y trasplante. En 2008 la tasa de donantes por millón de población se situó en 34,2 (1.577 donantes reales de órganos sólidos) y en 2009 en 34,3 (1605 donantes reales de órganos sólidos); frente a los 26,3 de Estados Unidos y 16,8 de la Unión Europea (figura 2) ^(44, 46). En cuanto a trasplantes de órgano sólido, España mantiene también posiciones de cabeza en el número de los realizados y en supervivencia del injerto. Uno de los menos habituales es el trasplante de pulmón.

El envejecimiento poblacional, los buenos resultados obtenidos con los trasplantes y, consecuentemente el aumento de las indicaciones, hacen que las listas de espera de pacientes pendientes de recibir un órgano aumenten cada año, a pesar de que el número de trasplantes que se efectúan también se incrementa anualmente.

En el año 2009 hubo en España 1.605 donantes de órganos (figura 3). Esta actividad de donación permitió la realización de un total de 4.028 trasplantes de órganos sólidos (2.328 trasplantes renales, 1.099 trasplantes hepáticos, 274 trasplantes cardíacos, 219 trasplantes pulmonares, 97 trasplantes de páncreas y 11 trasplantes intestinales) ⁽⁴⁴⁾.



Figura 2: Distribución de donantes por Comunidades Autónomas (Fuente ONT).

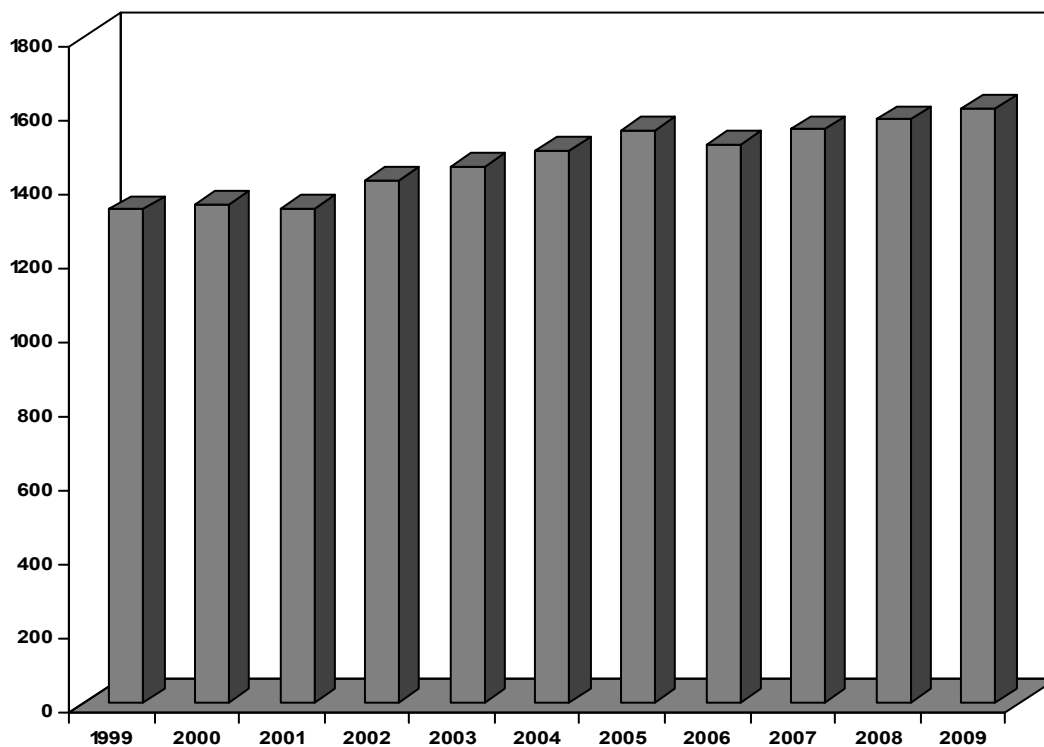


Figura 3. Número de donantes en España 1999-2009 (Fuente ONT).

Nuestro país trasplanta aproximadamente el 6% del total de los pulmones del mundo (figura 4), con una tasa de 4,2 trasplantes/millón de población, frente al 4,9 de Estados Unidos, 14,3 de Austria y 6,3 de Noruega ⁽⁴⁶⁾.

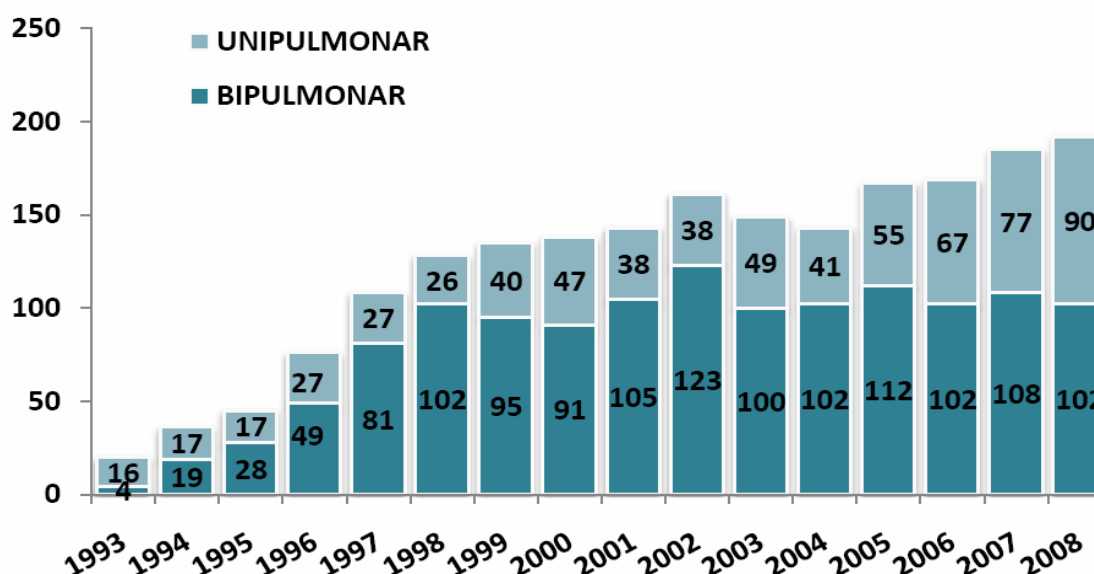


Figura 4: Trasplante pulmonar en España. Actividad 1993-2008 (Fuente ONT).

Aunque en continuo desarrollo y con un intenso incremento de la actividad en los últimos 20 años (tabla: 1), el trasplante pulmonar en España es todavía en cifras globales insuficiente para cubrir las necesidades de la población.

El primero de enero del año 2008 se encontraban en lista de espera 133 pacientes. Durante este año se incluyeron 280 (230 en 2007), lo que supone un total de 413 pacientes en lista durante el año 2008. De esta, se excluyeron 27 pacientes y fallecieron 19, situándose la mortalidad global en un 4,6 %, inferior a la del año 2007. Sin embargo el número de receptores en espera de un trasplante pulmonar que quedaba en lista al final del 2008 (175) supone un ascenso del 32 % respecto al año anterior (133) ⁽⁴⁷⁾.

El número de trasplantes/año ha aumentado a lo largo de los tres últimos, aunque también lo ha hecho el número de pacientes que entran en lista de espera.

Tabla 1: Relación de Trasplantes Pulmonares en España por Comunidades Autónomas.

Comunidad Autónoma	Hospital	2006	2007	2008	2009
Andalucía	Reina Sofía	22	26	23	27
Cantabria	Marqués de Valdecilla	25	16	23	33
Cataluña	Vall d'Hebron	27	43	51	52
Comunidad Valenciana	La Fe	26	30	23	24
Galicia	Universitario de A Coruña	23	35	40	40
Madrid	Puerta de Hierro	46	35	31	34
	Doce de Octubre			1	10
Total		169	185	192	219

(Fuente ONT)

La mediana de estancia en lista de espera en 2008 llegó a los 158 (56-208) días (para los pacientes que se trasplantaron).

Todas estas cifras nos dan una idea de la necesidad de abrir nuevas vías para la obtención de órganos.

3- INDICACIONES DEL TRASPLANTE PULMONAR.

Las guías internacionales y nacionales para la selección de candidatos a trasplante pulmonar se basan en el consenso de la Internacional Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT), la American Society of Transplant Physicians, La American Thoracic Society, La European Thoracic Society, La European Respiratory Society, y la Normativa de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica. Todas estas recomendaciones se resumen en la figura 5.

En el estadio final de una patología pulmonar avanzada el trasplante pulmonar es hoy en día un arma terapéutica más. Debemos considerar esta opción en pacientes menores de 65 años, en el estadio final de una patología pulmonar avanzada no neoplásica, en la que no hay posibilidad de mejoría o curación con otras medidas, y presentan una calidad de vida inaceptable y una esperanza de vida menor a dos años (48-51).

Las indicaciones del trasplante pulmonar se dividen en 4 grandes grupos, según el componente fisiopatológico predominante de la enfermedad. Algunas, presentan un patrón mixto, siendo difícil clasificarlas en uno de estos grupos.

- 1) Enfermedades intersticiales difusas del pulmón.
- 2) Enfermedades obstructivas pulmonares.
- 3) Enfermedades supurativas pulmonares.
- 4) Enfermedades del árbol vascular pulmonar.

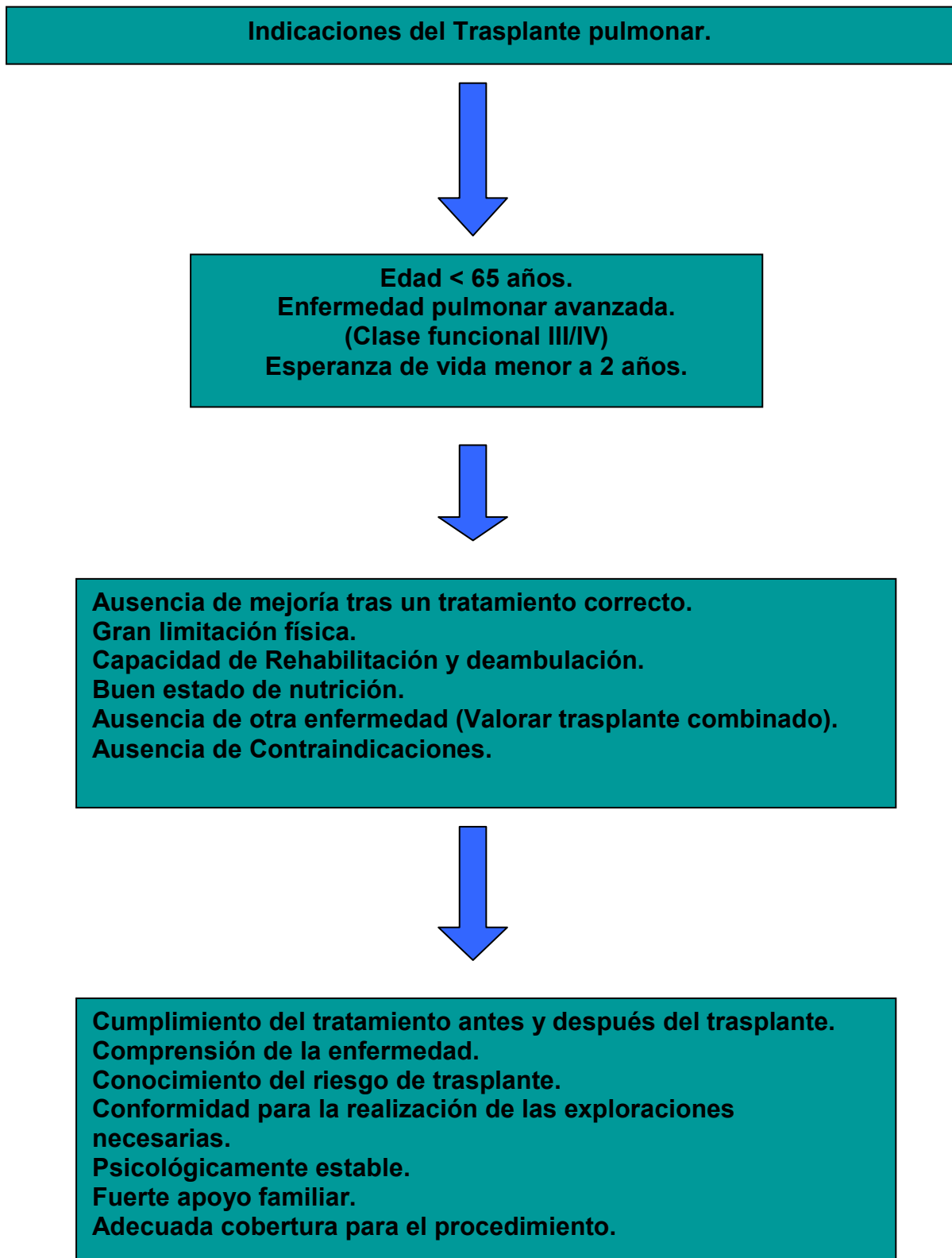


Figura 5: Indicación de Trasplante Pulmonar. Criterios Generales.

3.1- Las enfermedades pulmonares intersticiales difusas.

Las enfermedades pulmonares intersticiales difusas (EPID) son un grupo heterogéneo de patologías que pueden evolucionar a la fibrosis pulmonar e insuficiencia respiratoria. Dentro de estas, la más frecuente es la fibrosis pulmonar idiopática o neumonía intersticial usual. De etiología desconocida, su edad de aparición oscila entre los 40-70 años y se caracteriza por un patrón funcional restrictivo. Su curso evolutivo es rápido y la media de supervivencia tras el diagnóstico es de 2-3 años. Es el segundo grupo más frecuente a la hora de sentar la indicación de trasplante pulmonar y uno de los que posee tristemente la mayor mortalidad en lista de espera⁽⁵²⁻⁵⁴⁾.

La fibrosis intersticial también puede presentarse en el curso de enfermedades sistémicas autoinmunes, neumoconiosis, enfermedades inducidas por fármacos, radioterapia o metales pesados, neumonitis por hipersensibilidad, enfermedades inflamatorias de intestino, enfermedades hereditarias, etc.

Aunque se debe realizar una valoración individual de cada paciente por el equipo trasplantador se consideran indicaciones generales del trasplante de pulmón las siguientes^(49,51):

- Enfermedad progresiva y sintomática que no se controla con tratamiento.
- Descenso > 10% de capacidad vital forzada en 6 meses.
- Capacidad de difusión para el monóxido de carbono (DLCO) < 39%.
- Saturación de Oxígeno < 88% tras la prueba de la marcha de 6 minutos.
- Patrón en panal (fibrosis en tomografía computarizada de alta resolución (TAC)).

3.2- Enfermedad pulmonar obstructiva.

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es una enfermedad caracterizada por una limitación al flujo aéreo debido a bronquitis crónica o enfisema pulmonar. El déficit de alfa 1 antitripsina es una alteración genética específicamente asociada con la EPOC⁽⁵⁵⁾. La SEPAR la define como la presencia de obstrucción crónica y poco reversible al flujo aéreo, asociada a una reacción inflamatoria anómala principalmente frente al humo del tabaco, aunque sólo una cuarta parte de los fumadores desarrolla EPOC⁽⁵⁶⁾.

A pesar de los avances en estos tratamientos, una parte de estos pacientes evoluciona hacia la insuficiencia respiratoria.

La cirugía de reducción de volumen pulmonar puede ser una opción, en pacientes seleccionados adecuadamente, aunque sus resultados son discutibles ⁽⁵⁶⁾.

Como en otras neumopatías, el escalón terapéutico final es el trasplante. Dada la elevada prevalencia de la enfermedad pulmonar obstructiva, ésta es la indicación más frecuente de trasplante pulmonar actualmente ^(47, 54).

En estos pacientes se cuestiona la ganancia en supervivencia, sin embargo, el beneficio en la calidad de vida es incuestionable ^(56, 57).

El índice BODE ⁽⁵⁸⁾, específicamente diseñado y validado para este fin, al tener en cuenta varios factores pronósticos se ha convertido en uno de los principales referentes para determinar la derivación a un centro de referencia y la indicación de trasplante (tabla 2) ⁽⁴⁹⁾.

Tabla 2: Puntuación multifactorial BODE.

Variable	0	1	2	3
(B) BMI	>21	≤21		
(O) FEV 1%	≥65	50-65	35-49	≤35
(D) MRC	0-1	2	3	4
(E) 6 MWT (m)	>350	250-349	150-249	≤149

BMI: índice de masa corporal; FEV 1%: volumen máximo espirado en el primer segundo de una espiración forzada; MRC: escala del grado de disnea del Medical Research Council; 6 MWT: prueba de la marcha de 6 minutos.

Los pacientes con un índice BODE mayor de 5 deben ser referidos a un centro trasplantador. La inclusión en lista de espera viene determinada por un índice de BODE entre 7-10 y la presencia de:

- Historia de deterioro progresivo y/o agudizaciones graves.
- Hipercapnia ($\text{PaCO}_2 > 50-55 \text{ mmHg}$).
- Hipertensión pulmonar o cor pulmonale, o ambos.

- FEV1 post-broncodilatador <20% y o bien DLCO menor del 20% o distribución homogénea del enfisema.

3.3- Enfermedad pulmonar supurativa.

Dentro de las enfermedades supurativas pulmonares podemos incluir a la Fibrosis Quística, que es la tercera indicación de trasplante pulmonar, y es la que con más frecuencia sienta indicación de trasplante bipulmonar ^(47, 54).

La fibrosis quística es una enfermedad hereditaria, de transmisión autosómica recesiva por alteración del gen que codifica una proteína implicada en la conductancia del cloro en la membrana celular. Esta alteración conlleva una afectación pulmonar crónica con desarrollo de bronquiectasias y destrucción pulmonar, insuficiencia pancreática exocrina y concentración elevada de electrolitos en sudor ^(59, 60).

La esperanza de vida está alrededor de 30 años. Los factores asociados con la pérdida de función pulmonar son la edad, la malnutrición y la presencia de colonización combinada por *Pseudomonas* spp y *Staphilococcus* spp. El tratamiento va dirigido al control de las alteraciones respiratorias y digestivas, el mantenimiento del estado nutricional, la rehabilitación y el control de la infección de la vía respiratoria son pilares básicos de este tratamiento ^(61, 62).

Aunque el FEV1<30% resulta impreciso para establecer la necesidad de un trasplante, hoy en día no ha sido superado por otros modelos predictivos más complejos ⁽⁶²⁾.

Los criterios para referir a estos pacientes a un centro trasplantador y considerarlos candidatos a trasplante se refieren en la siguiente tabla (3) ^(49, 51).

Tabla 3: Criterios de trasplante en la Fibrosis Quística y en enfermedades supurativas.

Criterios de derivación:
FEV1 posbroncodilatador <30% y/o deterioro progresivo de la función pulmonar. Agudizaciones frecuentes o graves que requieren ingreso en UCI. Aumento en la frecuencia de exacerbaciones. Neumotórax refractario o recurrente. Hemoptisis recurrente no controlada por embolización.
Criterios de inclusión:
Insuficiencia respiratoria y/o hipercapnia Hipertensión pulmonar.

Otras enfermedades que se caracterizan por bronquiectasias generalizadas son las asociadas a inmunodeficiencias y discinesias ciliares como el síndrome de Kartagener, o el síndrome del cilio inmóvil. La modificación de la dinámica de las vías aéreas y del transporte mucociliar produce retención de secreciones, supuración crónica, colonización crónica por gérmenes multirresistentes, infecciones de repetición y deterioro de la función pulmonar. Respecto al trasplante pulmonar se siguen las mismas recomendaciones que con la fibrosis quística.

3.4- Hipertensión arterial pulmonar.

Cuando un individuo presenta una presión media de la arteria pulmonar mayor de 25 mmHg en reposo, se considera que existe hipertensión pulmonar (HTP). Se clasifica en dos tipos: primaria y secundaria ⁽⁶³⁾.

La HTP primaria es poco frecuente y de etiología desconocida. Se encuentran lesiones a nivel de los vasos pulmonares. Puede presentarse a cualquier edad, lo más habitual entre los 25-40 años, predominando en el sexo femenino. Fisiopatológicamente, la HTP acaba generando una sobrecarga del corazón derecho que deriva en fallo con dilatación. El síntoma inicial más común es la disnea, pudiendo aparecer a lo largo del curso de la enfermedad otros como fatiga, dolor torácico, síncope, palpitaciones, etc.

La HTP secundaria suele ser de mejor pronóstico que la idiopática o primaria. Entre los factores fisiopatológicos causales de la HTP secundaria se encuentran:

- Disminución de la superficie vascular pulmonar (tromboembolia pulmonar, enfisema, resecciones pulmonares).
- Pérdida de distensibilidad o reclutamiento vascular pulmonar (fibrosis pulmonar difusa, enfermedades que cursan con procesos fibróticos de tipo cicatricial).
- Vasoconstricción vascular pulmonar (vasoconstricción hipóxica).
- Aumento de la presión venosa pulmonar (fallo ventricular izquierdo, valvulopatías).
- Fármacos (anorexígenos).
- Cardiopatía congénita (Sd. Eisenmenger).
- Enfermedades de la caja torácica (trastorno restrictivo secundario).

La optimización del tratamiento con prostaciclina y derivados, en sus distintas vías de administración (Epoprostenol, Iloprost, Trepostinil, Beraprost), la oxigenoterapia, los antagonistas del calcio, los liberadores y potenciadores del óxido nítrico (Sildenafil, L-arginina), los antagonistas de la endotelina (Bosentan), o los anticoagulantes, han abierto una nueva expectativa en el manejo de los pacientes con HTP primaria, consiguiendo estabilizar a muchos de estos pacientes, alargando la supervivencia y mejorando su calidad de vida ⁽⁶⁴⁻⁶⁶⁾.

Se recomienda remitir a unidades de trasplante a los pacientes con enfermedad rápidamente progresiva o que se mantienen en clase funcional III/IV según la clasificación de la NYHA (New York Heart Association), a pesar de tratamiento. En la tabla 4 podemos observar los criterios de inclusión en lista de espera. ^(49, 51).

Tabla 4: Criterios de trasplante en la hipertensión pulmonar.

Criterios de inclusión en lista de espera:
Clase funcional III /IV con tratamiento. Distancia recorrida <350 metros en la prueba de la marcha de 6 minutos. Fracaso con la terapia endovenosa con poprostenol iv o equivalente. Índice cardiaco <2 l/min/m ² y/o presión media en aurícula derecha > 15 mmHg, Presión media en arteria pulmonar > 55 mmHg. Ausencia de insuficiencia cardiaca congestiva (derrame pleural, ascitis) Hiperbilirrubinemia <2 mg/dl

4- CONTRAINDICACIONES DEL TRASPLANTE PULMONAR.

Como toda terapia el trasplante pulmonar conlleva una decisión que implica valorar riesgos y beneficios; es compleja y con un significativo riesgo de morbi-mortalidad. La mortalidad global es alrededor del 30% en el primer año, 40% en el segundo y 50% en el tercero ⁽⁵⁴⁾. Existen, por tanto, contraindicaciones absolutas ^(48, 51, 67, 68) en las cuales no está justificado realizar este procedimiento, generalmente debido a características del receptor, y contraindicaciones relativas ^(48, 51, 67, 68) en las que se puede llevar a cabo valorando cada caso de forma individual.

4.1- Contraindicaciones absolutas.

Podemos agrupar los motivos por los que se contraindica un trasplante pulmonar en la siguiente tabla (5):

Tabla 5: Contraindicaciones absolutas del trasplante pulmonar.

Adicciones activas en los últimos 6 meses.
Disfunción de otros órganos vitales.
Enfermedad maligna activa.
Patología infecciosa.
Patología psiquiátrica grave.
Enfermedad neuromuscular progresiva.
Deformidades torácicas significativas.
Ventilación mecánica (VM) invasiva prolongada.

- **Adicciones activas en los últimos 6 meses:** incluye tabaco, alcohol y drogas. Se deben valorar programas de deshabituación.
- **Disfunción de otros órganos vitales (riñón, corazón, hígado, sistema nervioso central):** el tratamiento inmunosupresor puede agravar aún más los daños a estos órganos ya de por sí deteriorados, en especial el riñón y el hígado. La enfermedad coronaria no tratable o asociada con fallo en la función ventricular izquierda es una contraindicación absoluta para el trasplante de pulmón, pero en estos casos se debe considerar el trasplante cardiopulmonar.

- **Enfermedad maligna:** son contraindicación cualquier neoplasia activa en los últimos 2-5 años con la excepción de tumores cutáneos escamoso o basocelulares. Siendo las neoplasias con mayor capacidad de metastatización (mama, colon, riñón...) en las que hay que dejar un periodo superior libre de enfermedad de 5 años. El papel del trasplante para el carcinoma bronquioloalveolar localizado, broncogénico, leiomiomasarcoma es aún controvertido.
- **Patología infecciosa:** Infección bacteriana o micótica pulmonar o extrapulmonar activa no controlada. Respecto a la infección vírica, la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana es motivo de debate en la actualidad, las hepatitis crónicas activas B y C son contraindicación absoluta.
- **Problemas psiquiátricos graves:** condición psicológica o psiquiátrica intratable, incapacidad documentada de adhesión a un tratamiento médico o seguimiento, ausencia de soporte familiar o social adecuado.
- **Ventilación mecánica invasiva:** puede ser absoluta o relativa, depende de los equipos de trasplante. En general los problemas que plantea son el llegar a una situación clínica estable sin infecciones añadidas ni disfunción de otro órgano. Solo los pacientes que han sido evaluados y en lista de espera previa a la intubación deben ser considerados candidatos a trasplante.

4.2- Contraindicaciones relativas.

En la actualidad se acepta como límite de edad los 65 años para el trasplante unipulmonar, los 60 años para el bipulmonar y los 55 años para el cardiopulmonar. Sin embargo, se están empezando a realizar trasplantes en pacientes que superan la edad de 65 años, y sería lógico considerar que la edad, como factor único, en pacientes con una aceptable condición y sin morbilidades asociadas no compromete el éxito del trasplante.

Otras contraindicaciones relativas se resumen en la tabla 6:

Tabla 6: Contraindicaciones relativas del trasplante pulmonar.

Edad.
Estado funcional severamente limitado con pobre potencial de rehabilitación.
Colonización por gérmenes altamente resistentes o altamente virulentos, bien bacterias, hongos o micobacterias.
Deficiente o excesivo estado nutricional y físico.
Osteoporosis sintomática o severa.
Ventilación mecánica.
Cirugía torácica previa. Deformidades de la caja torácica.
Tratamiento esteroideo crónico.

Tanto la desnutrición como la obesidad aumentan el riesgo de complicaciones, el índice de masa corporal óptimo se sitúa entre 18-27 Kg/m².

Cualquier condición médica como la diabetes mellitus, la hipertensión arterial, las alteraciones del metabolismo óseo, el reflujo gastroesofágico, etc, deberán de ser tratadas de manera intensiva antes del trasplante.

El problema que conlleva la colonización por gérmenes agresivos es paralelo a la posible potenciación de su patogenicidad debida a la inmunosupresión necesaria tras el trasplante.

5- TIPO DE TRASPLANTE PULMONAR.

Los tipos de trasplante que se realizan en la actualidad son ⁽⁶⁹⁻⁷²⁾:

- Unipulmonar, en el que se trasplanta un único pulmón, derecho o izquierdo.
- Bipulmonar, con sus variantes en bloque o secuencial. En el trasplante bipulmonar en bloque se implantan ambos pulmones al mismo tiempo con anastomosis traqueal. En el secuencial se implanta primero un pulmón y luego el otro con anastomosis de ambos bronquios principales.
- Cardiopulmonar, se reemplaza en bloque el corazón y ambos pulmones con anastomosis traqueal.
- Lobar, en el cual se trasplantan lóbulos pulmonares.

La modalidad de trasplante a realizar en un paciente concreto viene determinada por la enfermedad del paciente y la afección cardiaca secundaria.

Actualmente en España el tipo de trasplante que más se realiza es el bipulmonar, seguido por el unipulmonar y en último lugar el cardiopulmonar ⁽⁴⁷⁾.

5.1- El trasplante unipulmonar y bipulmonar.

La indicación del tipo de trasplante a realizar en un receptor viene definida por diferentes variables, la opinión del equipo trasplantador es fundamental pero de manera orientativa podemos decir que:

- Los pacientes con edades superiores a 60 años o con patologías asociadas o mayor riesgo quirúrgico, en los que el trasplante bipulmonar (TBP) supondría una mayor posibilidad de complicaciones, serían buenos candidatos para el trasplante unipulmonar (TUP).
- El TUP se debe realizar en pacientes sin patología infecciosa pulmonar. Está contraindicado en las neumopatías infecciosas como la fibrosis quística o las bronquiectasias donde es de elección el TBP.
- Existe controversia sobre la realización de trasplante unipulmonar en las enfermedades no infecciosas. Si consideramos que el trasplante unipulmonar tiene menor morbilidad operatoria, proporciona buena calidad de vida y los trabajos

publicados sobre la patología del pulmón nativo no demuestran que éste tenga gran importancia en la evolución del pulmón trasplantado, parece que el trasplante unipulmonar pudiera considerarse de elección en las enfermedades no infecciosas.

- El TUP constituye la indicación inicial y principal de la fibrosis pulmonar idiopática. También está indicado en casos de enfisema pulmonar y EPOC, y existe experiencia en la hipertensión pulmonar primaria, así como otras patologías.

Las EPID constituyen una de las indicaciones principales del TUP, siendo el estándar este procedimiento. Sin embargo existen controversias sobre los beneficios del TUP frente al TBP en lo que se refiere a la supervivencia, existiendo datos opuestos en diferentes estudios ⁽⁷³⁻⁷⁷⁾.

La EPOC, es la indicación más común para el trasplante pulmonar. Las dos opciones principales para el trasplante son el unipulmonar y el bipulmonar. El TBP ha demostrado mejores resultados estadísticos a largo plazo que el TUP en algunas revisiones. Habitualmente, en estos estudios, se ha realizado TUP a pacientes de alto riesgo y edad avanzada, lo cual puede suponer un sesgo importante en el análisis definitivo de los datos. El beneficio respecto a la supervivencia del TBP frente al TUP, en estos estudios, se evidencia en receptores menores de 60 años, no así en los mayores de 60 años ⁽⁷⁸⁻⁸⁰⁾. El debate sobre cual es la mejor opción en este tipo de pacientes continúa abierto. El TBP proporciona una reserva funcional en caso de desarrollar un rechazo crónico y evita el fenómeno de compresión del pulmón nativo sobre el donante; sin embargo, es una intervención más larga y compleja, y presenta una tasa mayor de complicaciones ^(72, 81, 82).

La elección entre estas opciones viene determinada por el centro trasplantador; en general la mayoría de los grupos opta por el TBP cuando hay componente de bronquitis o bronquiectasias, o si la edad del paciente es menor de 55-60 años ⁽⁶⁹⁻⁷²⁾. En caso contrario, el TUP parece la técnica de elección, debido al resultado funcional que consigue, y la menor necesidad de órganos.

En la hipertensión pulmonar primaria, tanto el TUP como el TBP se han realizado con éxito. En el registro de la ISHLT existe, al igual que en otros estudios, una tendencia a una mayor supervivencia tras la realización del TBP ^(54, 83-85). Tras la realización de un TUP, la menor resistencia vascular del pulmón trasplantado, dirige gran parte de la perfusión pulmonar hacia este, siendo la ventilación más homogénea entre ambos

pulmones, esto provoca que ante cualquier eventualidad (rechazo, neumonía,...) en el pulmón trasplantado se provoque una alteración severa de la ventilación perfusión ⁽⁸⁵⁾. Esta pobre reserva funcional hace que muchos centros opten por el TBP. La tendencia, en los grupos españoles y de otros países, es a realizar TBP como primera opción ^(54, 67, 69, 70, 87, 88).

En las enfermedades supurativas pulmonares (fibrosis quística, bronquiectasias) es de elección el TBP ^(54, 72, 88), pues en estos casos, realizar un TUP dejando un pulmón séptico, como reservorio de patógenos, no es adecuado. Existen casos descritos de TUP con neumonectomía contralateral, pero este procedimiento aumenta de forma considerable la morbi-mortalidad ^(89, 90).

La gammagrafía de ventilación y perfusión es la exploración que decidirá qué pulmón será trasplantado; el pulmón menos funcional es el elegido para el recambio. En caso de igualdad funcional se decidirá en base a la enfermedad del receptor: en las fibrosis se optará por el pulmón izquierdo, mientras que en los EPOC se optará por el derecho para evitar el fenómeno de compresión del pulmón nativo sobre el donante. En ocasiones, la decisión puede venir marcada por dificultades técnicas derivadas de patologías pleuropulmonares o diafragmáticas.

5.2- El trasplante cardiopulmonar.

El trasplante cardiopulmonar (TCP) se reserva para aquellos receptores que no puedan ser satisfactoriamente tratados con trasplante pulmonar aislado. Las indicaciones principales son el Síndrome de Eisenmenger con anomalía cardiovascular incorregible, la enfermedad pulmonar y cardíaca concurrentes y la hipertensión pulmonar primaria con fallo irreversible del ventrículo derecho ^(91, 92).

6- EVALUACIÓN DEL CANDIDATO A TRASPLANTE PULMONAR.

La inclusión de un paciente en un programa de trasplante pulmonar requiere la evaluación exhaustiva del mismo, con especial énfasis en el sistema cardiopulmonar y la evaluación de otros órganos mediante diferentes pruebas diagnósticas, sin olvidar los aspectos psicosociales ⁽⁴⁹⁾.

Con los resultados obtenidos, y tras una valoración global, si los pacientes no presentan contraindicaciones, son incluidos en lista de espera.

El concepto de Urgencia cero no existe de forma habitual en otros países de nuestro entorno, mediante éste, damos prioridad en la lista de espera a los pacientes incluidos en ella que presentan urgencia vital. Esta premura en determinadas situaciones hace que debamos disponer de protocolos de actuación y valoración de los candidatos bien establecidos como se ha expuesto previamente ⁽⁶⁹⁾.

7- EL DONANTE PULMONAR.

La demanda de órganos para trasplante es cada vez mayor, a pesar de que España supera con creces a otros países en lo que se refiere a donación, el aumento de las indicaciones y la concepción del trasplante como una terapia eficaz, ha hecho que esta demanda supere con creces la oferta de órganos. De los donantes multiorgánicos sólo alrededor del 20% son potenciales donantes de pulmón ^(44, 47); esta escasez de donantes óptimos sigue siendo una de las principales limitaciones para conseguir un equilibrio entre la oferta y la demanda de pulmones. El resto de donantes, en torno al 80%, se desestiman por diferentes motivos. La mortalidad de pacientes en lista de espera y el incremento en el número de pacientes esperando un trasplante pulmonar ha generado una necesidad real de aumentar el pool de donantes.

La ONT en colaboración con la SEMYCIUC, SEPAR y otras sociedades científicas ha elaborado procedimientos específicos para optimizar el mantenimiento de los potenciales donantes de órganos torácicos, contribuyendo así a mitigar la carencia de órganos válidos para el TP ⁽⁹³⁾.

La principal fuente de donantes pulmonares en España es el donante en muerte encefálica; en los últimos años se han abierto nuevas vías para la obtención de pulmones, como son los donantes tras la muerte cardiaca o en asistolia con excelentes resultados ⁽⁹⁴⁻⁹⁶⁾.

Los resultados obtenidos con el donante vivo son estimulantes ^(97, 98) y es una opción en casos infantiles de evolución rápida donde tan difícil suele ser encontrar un donante válido. La bipartición del pulmón (split) es otra posibilidad a valorar en receptores infantiles o pacientes con tórax de pequeño tamaño ⁽⁹⁹⁾.

7.1- Criterios de inclusión como potencial donante de pulmón.

Se aceptan los siguientes criterios para considerar válido a un potencial donante de pulmón ⁽¹⁰⁰⁻¹⁰²⁾:

- Edad menor de 55-60 años. Entre 60 y 65 en España se consideran donantes marginales y corresponde realizar una valoración individualizada del caso.
- Sin antecedentes de tabaquismo de más de 20 paquetes/año.

- PaO₂ mayor de 300 mmHg tras mantener al potencial donante con una FiO₂ de 1 y una PEEP de al menos 5 cmH₂O durante 5 min, en ventilación mecánica controlada.
- Ausencia de alteraciones radiológicas de interés. No contraindican la donación: atelectasias, edema pulmonar neurogénico, pequeñas contusiones o neumotórax que se detecten en los primeros momentos y mejoren con el manejo clínico adecuado. La contusión en uno de los pulmones no contraindica la donación del contralateral. La radiografía de tórax ha de ser normal en el momento previo a la extracción.
- Ausencia de enfermedad pulmonar previa, incluida el asma.
- Las intervenciones quirúrgicas o heridas penetrantes contraindican la donación del pulmón afecto; se puede valorar el contralateral.
- Ausencia de broncoaspiración.
- Ausencia de secreciones purulentas en las broncoaspiraciones o en la broncoscopia.
- Tinción de Gram de broncoaspirado libre de bacterias o de hongos y número significativo de leucocitos. El estudio microbiológico del donante permite orientar el tratamiento a seguir en el receptor. En algunos casos, como en el del aislamiento de microorganismos multirresistentes, se contraindica la donación. La presencia de gérmenes en la tinción de Gram no contraindica de forma absoluta la donación de un órgano por lo demás aceptable.

7.2- Criterios de exclusión como donante de pulmón.

Se establecen como criterios de exclusión los siguientes ⁽¹⁰⁰⁻¹⁰²⁾:

- Historia de enfermedad pulmonar no recuperable.
- Radiología de tórax patológica por cualquier causa en el momento de la valoración final previa a la extracción (excluida la donación de pulmón sano con contralateral afecto por causa traumática).
- Tiempo de intubación mayor de 72 h. Ésta no es una contraindicación absoluta, pero el riesgo de contaminación por microorganismos nosocomiales en pacientes sometidos a ventilación mecánica hacen deseable limitar el tiempo de intubación.
- Antecedente de broncoaspiración. Aunque en la historia clínica no haya un claro antecedente, se debe descartar a los potenciales donantes en los que aparezcan lesiones en la mucosa bronquial o secreciones indicativas de aspiración gástrica.

- Síndrome de Guillain-Barré o enfermedades neuromusculares que afecten a la mecánica ventilatoria.
- Infección diseminada por hongos, virus o micobacterias. Sí se debe valorar como potenciales donantes a aquellos que presenten bacteriemia con estabilidad hemodinámica (aunque precisen soporte vasoactivo derivado de la propia situación de muerte encefálica), que no presenten disfunción multiorgánica y que lleven más de 48 h de antibioterapia. El tratamiento en el receptor deberá continuarse en estos casos hasta completar el ciclo terapéutico.
- Meningitis por *Listeria monocytogenes*, micobacterias, hongos o protozoos y encefalitis herpética. Sí se incluye como donantes a aquellos en que la meningitis se considere la causa de la muerte encefálica, siempre y cuando se conozca el agente causal, se haya tratado adecuadamente al menos 48 h antes de la extracción y no haya focos extrameningeos de infección.
- Infección por virus de la hepatitis B, C, D o de la inmunodeficiencia humana (HIV) o linfotrópico humano (HTLV).
- Paludismo.
- Colonización pulmonar por microorganismos multirresistentes o por *Aspergillus* spp. u otros hongos filamentosos.
- Enfermedades neoplásicas. El registro de tumores de la ONT de los últimos 15 años ha cifrado la tasa de donantes con tumor no detectado en 6,1 por mil donantes. De estos donantes con tumor, sólo 5 (2,9/10.000 donantes) transmitieron el tumor al receptor. No contraindica la donación la presencia de los siguientes tumores: Carcinoma in situ (excepto en cáncer de mama, pulmón, coriocarcinoma, melanoma y sarcoma); tumores de piel de bajo grado, poco metastatizantes (carcinoma basocelular); tumores primarios del sistema nervioso central que rara vez metastatizan fuera de éste⁽¹⁰⁰⁾.
- Hay condicionantes derivados de la necesaria compatibilidad entre donante y receptor, como el grupo sanguíneo, la antropometría compatible (Peso y talla deben estar en una proporción del $\pm 20\%$. Circunferencia torácica medida a nivel del apéndice xifoides equivalente ($\pm 10\%$). Diámetros radiológicos compatibles ($\pm 10\%$)) y la compatibilidad de la capacidad pulmonar total y la capacidad vital forzada teóricas entre donante y receptor. Se admite una FVC teórica 1,25-1,5 veces la del donante en receptores con enfisema y discretamente superiores a la del donante en receptores con fibrosis pulmonar. En algunos casos en los que hay desproporción antropométrica entre donante y receptor se hace necesaria una cirugía de reducción.

La escasez de donantes a nivel mundial generó la necesidad de abrir nuevas vías y ser más permisivos, ampliando los criterios de selección para así, conseguir aumentar el número de pulmones disponibles. Cuando no se cumplen todos los requisitos de donante óptimo, hablaremos de **donantes subóptimos, marginales o con criterios expandidos** (tabla 7) ⁽¹⁰⁰⁻¹⁰²⁾.

Tabla 7: Características de los donantes pulmonares subóptimos.

- | |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none">– Edad entre 60 y 65 años.– Tabaquismo: 20 y 30 paquetes/año.– PaO₂ entre 250 y 300 mmHg. La determinación debe realizarse tras mantener al potencial donante con FiO₂ de 1 y PEEP de al menos +5 cmH₂O durante al menos 5 min.– Ventilación mecánica de más de 72 h. |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

Sólo se debe aceptar donantes subóptimos en los que concurra una sola de las características expuestas. La presencia simultánea de dos o más excluye la posibilidad de la donación de pulmones.

En la literatura existen diversos estudios que revisan la evolución de pacientes trasplantados con pulmones provenientes de donantes marginales objetivándose una evolución similar a otros pacientes trasplantados con pulmones óptimos y sin diferencias en la supervivencia ⁽¹⁰³⁻¹⁰⁶⁾. Es fundamental en la valoración de un donante marginal la experiencia del grupo trasplantador y del médico responsable de la selección. La aceptación de un donante tanto óptimo como subóptimo debe realizarse siempre de forma individualizada, teniendo no sólo en cuenta la situación de éste sino también la del receptor.

7.3- El donante en muerte encefálica.

Clásicamente el donante en muerte encefálica es considerado el ideal y con el que se tiene mayor experiencia ⁽¹⁰⁰⁻¹⁰²⁾. El concepto de muerte siguiendo criterios neurológicos o muerte encefálica, ha sido reconocido como equivalente a la muerte del individuo por la comunidad científica, y aceptada como tal, en la legislación de diferentes países.

Se define la muerte cerebral como el cese irreversible de las funciones de todas las estructuras neurológicas intracraneales tanto de los hemisferios cerebrales como del troncoencéfalo ^(17, 18).

La muerte encefálica desencadena una secuencia de daños estructurales en los órganos que provoca un deterioro progresivo de su función, ocasiona variaciones en los niveles de hormonas circulantes y cambios metabólicos e inflamatorios ^(107, 108).

Cuando se produce la muerte, aparecen los mecanismos de apoptosis celular en todo el organismo. Desde el punto de vista fisiopatológico, la muerte celular es diferente si el paciente fallece por muerte encefálica o por parada cardiorrespiratoria. Existen, pues, mecanismos de deterioro celular fisiopatológicos distintos en los dos tipos de donantes ⁽¹⁰⁸⁻¹¹¹⁾. El rechazo del injerto y la disfunción de diferentes tipos de órganos, viene condicionado en buena medida, como más adelante se expone, por el tipo de muerte ^(108, 112-115).

En el donante en muerte encefálica se producen una serie de hechos como consecuencia directa del propio cese de las funciones encefálicas ⁽¹¹⁶⁻¹¹⁹⁾. Estos son:

- 1- Tras la herniación del tronco del encéfalo y la isquemia cerebral subsiguiente se desencadena un estado de hiperestimulación simpática.
- 2- Fruto de la situación anterior es una hiperactivación neurológica directa y una liberación masiva de catecolaminas. La descarga catecolamínica y la llamada *tormenta adrenérgica* son los principales problemas por el potencial compromiso de los órganos candidatos a trasplante. El corazón sufre un período de aturdimiento miocárdico con depresión de la función ventricular, que muchas veces hace imposible la donación de este órgano, y el hígado, riñones y páncreas sufren los efectos de la profunda hipotensión que suele suceder a la descarga catecolamínica, así como de la liberación masiva de mediadores que producen síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS).
- 3- A esto sucede un aumento inicial de las resistencias vasculares por vasoconstricción severa que condiciona isquemia tisular en todo el organismo.
- 4- Posteriormente se produce una vasoplejia que da lugar a una masiva liberación de radicales oxígeno libres, así como a una importante elevación del calcio citosólico y una activación enzimática de lipasas, proteasas y NO sintetasa.
- 5- Como consecuencia directa de la liberación de catecolaminas hay un aumento en la expresión de moléculas de adhesión que, a su vez, da lugar a la aparición de múltiples

fenómenos trombóticos e isquemia tisular. También hay liberación masiva de citoquinas y selectinas que generan daño directo del endotelio vascular. Así mismo se produce por mecanismos aún no bien establecidos un aumento en la expresión antigénica del Complejo Mayor de Histocompatibilidad. (Figura 6).

Los cambios citados anteriormente producen efectos deletéreos en diferentes órganos que pueden condicionar de forma importante su viabilidad o calidad funcional tras el trasplante. La fase inicial de rechazo vascular esta íntimamente vinculada a algunos de estos fenómenos. Por otro lado, y debido a las continuas y profundas alteraciones hemodinámicas que acontecen tras la muerte encefálica, se producen rápidos e importantes cambios en el equilibrio ácido – básico e hidroelectrolítico tanto a nivel sistémico como tisular, que a su vez inducen un importante deterioro en la microcirculación. Todo ello favorece fenómenos isquémicos en el órgano potencialmente trasplantable.

A todo lo reseñado, hay que añadir el daño producido por la acción directa en la microvasculatura de las drogas vasoactivas necesarias para mantener una adecuada presión de perfusión tisular y la isquemia derivada de los periodos de hipotensión arterial prolongados que suelen producirse en el tiempo que transcurre entre la muerte encefálica y la extracción de los órganos para el trasplante.

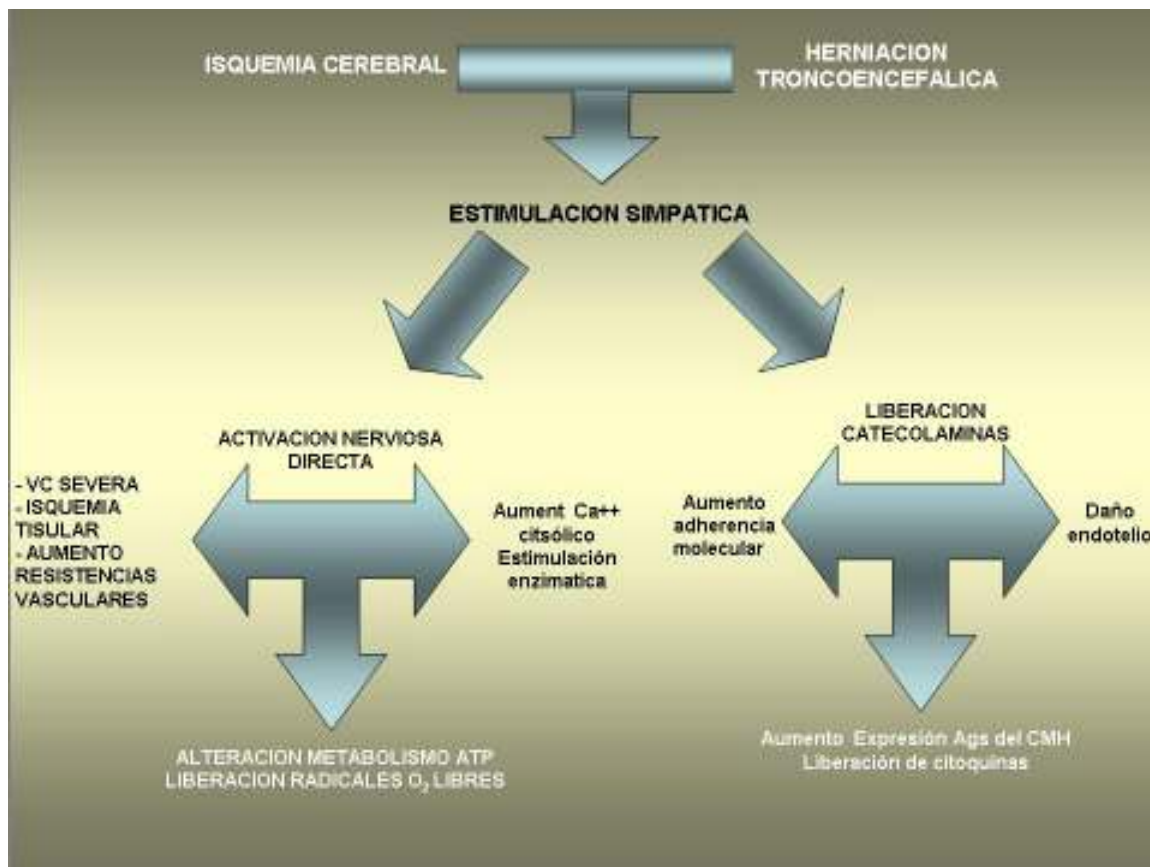


Figura 6- Esquema de las alteraciones sistémicas que se producen en la muerte encefálica.

Debido a los beneficios potenciales de la donación de órganos, en los pacientes en muerte encefálica deben emplearse estrategias de soporte máximas para mantener los órganos viables. El objetivo principal será evitar el paro cardiaco y optimizar la perfusión de los órganos y el suministro de oxígeno a los tejidos^(100, 117, 119-122).

Con la intención de optimizar la obtención de órganos torácicos en el año 2006 la ONT desarrolló un “Protocolo del Manejo del Donante Torácico” que incluía tanto maniobras durante el diagnóstico de muerte encefálica como durante el mantenimiento del donante pulmonar⁽⁹³⁾.

El pulmón es el órgano sólido que más precoz y más rápidamente se deteriora tras la muerte encefálica. Por este motivo, el donante pulmonar potencial precisa de medidas estrictas durante el proceso de selección, valoración funcional y mantenimiento previos a la extracción.

La estrategia de optimización del donante de pulmón ^(93, 100, 119) se basa en los siguientes puntos:

1- Cuidados de la vía aérea:

- Aspiraciones endobronquiales con baja presión, realizadas a través del diafragma de la pieza en T, y sólo cuando sea necesario. Evitar los protocolos de cuidados que propugnan aspiraciones frecuentes e innecesarias, que someten a los pulmones a situaciones de desreclutamiento alveolar por despresurización de la vía aérea. Si se obtienen secreciones purulentas, se debe realizar una tinción de Gram para comprobar si hay agentes patógenos.
- En caso de atelectasia, realizar drenajes posturales, percusión con vibrador y broncoscopia precoz siempre que sea necesario para una correcta *toilette* bronquial. Mantener la posición del paciente incorporada 30°.

2- Medidas generales:

- Fluidoterapia: el objetivo es mantener una precarga adecuada pero no excesiva para asegurar la estabilidad hemodinámica. Mantener presión venosa central de 6-8 mmHg y presión capilar pulmonar de 8-12 mmHg. La razón que justifica no sobrecargar de líquidos al donante durante la fase de mantenimiento es la extrema fragilidad del pulmón a la sobrecarga hídrica tras la muerte encefálica, y la cantidad de órganos que se pierden como consecuencia del deterioro del intercambio gaseoso en las horas previas a la extracción por aumento del agua pulmonar. Es deseable llegar a la estabilización hemodinámica tras la muerte encefálica con el apoyo de fármacos vasoactivos; en este sentido es de elección la noradrenalina. En el caso del trasplante de pulmón, influye además positivamente en la evolución en el receptor ^(122, 123). También hace posible recuperar posibles donantes incluidos en la categoría de marginales o subóptimos ⁽¹⁰⁶⁾.
- Antibioterapia: en el caso de que el paciente no esté recibiendo terapia antibiótica, se deberá iniciar tratamiento profiláctico lo más precozmente posible. Las pautas aceptadas son la administración de amoxicilina-clavulánico, 2 g/6 h intravenoso (iv), o cefotaxima, 2 g/6 h iv o ceftriaxona, 1 g/12 h iv. En pacientes con historia de alergia a betalactámicos, se puede usar levofloxacino, 500 mg/12 h iv. Cada servicio

de medicina intensiva puede optar por utilizar la pauta antibiótica que considere más adecuada ^(93, 100, 119).

- La metilprednisolona, a dosis de 15 mg/kg ha demostrado mejorar la función pulmonar y facilitar el mantenimiento general del donante multiorgánico ⁽¹²⁴⁻¹²⁷⁾. Los esteroides actúan en diferentes niveles tras la muerte encefálica. Por un lado, disminuyen la liberación de radicales libres y mediadores inflamatorios, como el factor de necrosis tumoral y las interleucinas (IL), así como la activación de neutrófilos, reduciendo los fenómenos inflamatorios sistémicos, la lesión pulmonar y el fracaso multiorgánico ⁽¹²⁴⁻¹²⁷⁾.

3- Estrategia ventilatoria:

- Las medidas destinadas a tratar de obtener los pulmones para el trasplante deben iniciarse desde el momento en que se establece la sospecha de muerte encefálica. Para constatarla es necesario comprobar la ausencia de actividad del tronco del encéfalo y, por lo tanto, la presencia de apnea. El mantenimiento del donante pulmonar empieza en el test de apnea. Éste se debe realizar siempre con el ventilador en modo CPAP con una presión de al menos 10 cmH₂O, para evitar así la despresurización y el colapso alveolar. En caso de no disponer de ventiladores con modalidad CPAP, se puede realizar mediante un tubo en T y la colocación de una válvula de PEEP de 10 cmH₂O en la salida espiratoria. El test se realizará tras hiperoxigenar al paciente durante 15 min con una FiO₂ de 1. Después de extraer una gasometría para determinar el nivel de PaCO₂, se comprobará la situación de apnea. Se observará la ausencia de movimientos respiratorios torácicos o abdominales hasta alcanzar una PaCO₂ por encima de 60 mmHg ^(128, 129). Una vez realizado el test de apnea, el objetivo debe ser mantener la PaCO₂ dentro de los valores normales de 35-45 mmHg.
- Realizar ventilación protectora de forma similar a la propuesta en el paciente con síndrome distress respiratorio (SDRA). Utilizar volúmenes corrientes de 6-7 ml/kg de peso ideal. De esta forma se disminuye la presión alveolar y el daño relacionado con la ventilación mecánica ⁽¹³⁰⁻¹³³⁾.
- Utilizar la FiO₂ mínima que asegure una PaO₂ alrededor de 100 mmHg o una SatO₂ por encima del 95% ^(132, 133).

- Utilizar el valor de PEEP óptima. El valor de PEEP debe ser de al menos 5 cmH₂O, aunque es deseable fijarlo en más de 8 cmH₂O para disminuir el riesgo de atelectasias. También se debe utilizar ventilación con suspiros.
- Mantener una presión *plateau* por debajo de 30 cmH₂O para minimizar el daño pulmonar ^(132, 133).
- El pH debe estar entre 7,35 y 7,45 para evitar el daño pulmonar derivado de la alcalosis respiratoria y conseguir la correcta homeostasis.
- En caso de áreas de colapso pulmonar o deterioro del intercambio gaseoso, se debe elevar el valor de PEEP de acuerdo con la pauta propuesta por el ARDS Task Force (tabla 8) ^(130, 134, 135). No hay un consenso absoluto respecto al valor óptimo de PEEP, y se lo establece en la menor cifra necesaria para mantener una PaO₂ en torno a 100 mmHg sin un deterioro de la presión alveolar ni la situación hemodinámica del potencial donante. Para decidir las cifras de PEEP se realizará siempre una valoración individual según la respuesta en la oxigenación y las curvas presión-volumen con el fin primordial de evitar la sobredistensión pulmonar. Si es necesario, debe recurrirse al empleo de maniobras de reclutamiento respiratorio ^(136, 137). De no mejorar el intercambio gaseoso, con maniobras de reclutamiento y el resto del mantenimiento comentado, se puede valorar un giro a decúbito prono ⁽¹³⁸⁾.

Tabla 8: Recomendaciones del SDRA Network ⁽¹³⁰⁾.

FIO ₂	0,3	0,4	0,5	0,6	0,7	0,8	0,9	1
Peep	5	5-8	5-10	10	10-14	14	14-18	20-24

FIO₂: fracción inspirada de oxígeno; Peep: presión positiva final espiratoria

7.4- El donante en asistolia o tras la muerte cardiaca.

Son varias las opciones que hoy se plantean para incrementar el número de potenciales donantes cadáver. En el momento actual, la obtención de órganos de los denominados donantes marginales o con criterios expandidos es cada vez más habitual. Una de las opciones más válidas, por la calidad de los órganos obtenidos y

por el número de potenciales donantes, es la puesta en marcha de programas de donación de órganos de donantes a corazón parado ⁽³¹⁾.

El resurgimiento de los programas de donación a corazón parado se produce de forma simultánea en Europa y Estados Unidos a principios de la década de 1990. La razón fundamental para esto es la diferencia existente entre la demanda de órganos de los pacientes en lista de espera (y la cada vez más elevada tasa de mortalidad en la misma) y la menor oferta procedente de los donantes en muerte encefálica. Experiencias como la de la Universidad de Pittsburgh ⁽³²⁾, sujeta a un intenso debate ético – legal, o experiencias globales como la de Holanda ⁽¹³⁹⁻¹⁴⁵⁾, Japón ⁽¹⁴⁶⁻¹⁵³⁾, o España ^(26, 94-96, 154-161) han servido para liderar la implantación de programas de donación a corazón parado con éxito en otros países, como el Reino Unido ⁽¹⁶²⁻¹⁷⁰⁾, Suiza ⁽¹⁷¹⁻¹⁷³⁾, Austria ⁽¹⁷⁴⁾, Francia ⁽¹⁷⁵⁾, Chequia ⁽¹⁷⁶⁾, o en otros más lejanos como Taiwan ⁽¹⁷⁷⁾ y Australia ^(178, 179). No obstante, en mayor o menor grado, todos los países con actividad trasplantadora en el mundo se están planteando la necesidad de iniciar este tipo de programas, si bien es cierto que no todos disponen de la base legal que permita su aplicación. La consolidación definitiva de los programas ya existentes en Europa, Estados Unidos ⁽¹⁸⁰⁻¹⁸⁵⁾ y Canadá ⁽¹⁸⁶⁻¹⁸⁹⁾ es un hecho, y muchos otros países están haciendo grandes esfuerzos para adaptar la legislación vigente a la posibilidad de iniciarlos.

El donante **a corazón parado, en asistolia o tras la muerte cardiaca** es un donante cadáver en el que la muerte se produce primariamente por el cese de la función de “bomba” cardiaca. Esta situación comporta necesariamente la muerte cerebral, pero para poder establecer este punto de forma precisa se necesita constatar la presencia de una serie de requisitos, clínicos y legales.

Los requisitos clínicos deben permitir comprobar la presencia de un tiempo de asistolia conocido y mantenido por un periodo lo suficientemente prolongado como para poder asegurar la muerte encefálica por ausencia de perfusión cerebral. Este requisito se debe establecer aún a pesar de un tiempo de reanimación cardiopulmonar avanzada prolongado y con los medios materiales necesarios. Se constata así la imposibilidad de recuperación de la función pulsátil espontánea del corazón.

Como ya hemos comentado previamente, la legislación española proporciona el marco legal necesario para garantizar los derechos fundamentales de donante y receptor, así como salvaguardar los principios éticos que deben presidir el procedimiento general de

donación y trasplante de órganos y tejidos. Recoge de forma expresa la posibilidad de, una vez comprobada la inviabilidad vital del potencial donante, que el proceso de donación de órganos siga adelante. El RD 2070 / 1999 recoge y regula con absoluta claridad éste y otros extremos, constituyendo una de las piedras angulares del éxito del denominado “modelo español” en materia de trasplantes.

Entre todas las posibles situaciones en que un cadáver puede ser considerado potencial donante de órganos, la que nos ocupa es la del donante *a corazón parado, en asistolia o tras muerte cardiaca*.

La clasificación que se constituye como referente para los donantes tras muerte cardiaca o a corazón parado es la de Maastrich de 1995, que clasifica los donantes como se detalla en la tabla 9.

Tabla 9: Clasificación de Maastrich de donantes tras la muerte cardiaca ⁽²⁸⁾.

Tipo I: Fallecido antes de llegar al hospital con tiempo de asistolia conocido.
Tipo II: Fallecido en el hospital tras maniobras de resucitación infructuosas.
Tipo III: Fallecido tras retirada de ventilación mecánica en situaciones de situación vegetativa persistente o deterioro neurológico severo e irreversible.
Tipo IV: Fallecido en muerte cerebral en el que la asistolia se produce antes de proceder a la extracción.

De los diferentes tipos de programa de trasplante a partir de donantes a corazón parado, se ha hecho posible obtener riñones, islotes pancreáticos o páncreas sólido ^(152, 153, 190, 191), pulmones ^(94-96, 144-146, 178, 179, 184-186, 192-196), hígados ^(154, 197-205), tejidos (osteotendinoso, piel, vasos, córneas, escleras, válvulas cardiacas) ^(26, 206, 207). Los resultados de los órganos trasplantados de donantes a corazón parado han demostrado su calidad en diferentes publicaciones ^(37, 94-96, 179, 184-186, 190, 191, 197, 206-218).

Es conocido que el tiempo de isquemia caliente que sucede a la parada cardiorrespiratoria tiene efectos determinantes en la viabilidad de los órganos a trasplantar ⁽²¹⁹⁻²²⁴⁾. Esta es la causa principal de que el donante en asistolia sea incluido dentro del grupo de los donantes con criterios expandidos o marginales. Sin embargo, la mejora de las técnicas quirúrgicas, el perfeccionamiento de las medidas de preservación, así como el desarrollo de nuevos líquidos de perfusión, unido a procedimientos bien estructurados, y al entrenamiento necesario y los medios

materiales y humanos suficientes, han permitido que los resultados a largo plazo de los trasplantes realizados con estos donantes sean superponibles e incluso mejores a los obtenidos con órganos procedentes de donantes de muerte encefálica.

Entre los donantes a corazón parado, el que sin duda ofrece mejores órganos para el trasplante es aquel que estando previamente sano muere de forma súbita o inesperada (incontrolado). Este tipo de donante exige una infraestructura compleja y un proceso de coordinación consolidado ⁽²²⁵⁾. Sin lugar a duda, la aparición de los Servicios de Emergencia Extrahospitalaria, con profesionales médicos altamente cualificados y su coordinación con los Servicios Hospitalarios ^(26, 206, 226) han permitido el pleno desarrollo de programas de donación en asistolia y que ésta sea una alternativa válida y de alta eficacia para la obtención de órganos de excelente calidad para su ulterior trasplante ^(26, 94-96, 206, 208-210).

El objetivo principal de este estudio gira en torno los donantes incontrolados a corazón parado (fundamentalmente el tipo I). Estos donantes incluyen los tipos I y II de la clasificación de Maastrich. El procedimiento es exactamente igual en ambos casos, excepto la parte extrahospitalaria del proceso, que lógicamente no es necesaria en el tipo II. Los tipos I y II tienen los mismos criterios de inclusión y exclusión. El procedimiento resulta más simple en el tipo II, pues se trata de un donante intrahospitalario con tiempos intermedios más cortos. Los resultados, en términos generales, son muy buenos aunque discretamente inferiores a los del tipo I. La razón para esto puede radicar en que se trata de donantes previamente ingresados en el hospital y en los que cabe suponer la existencia de una patología sistémica más o menos grave, mientras que en el tipo I se trata de personas sanas que mueren de forma súbita o inesperada, cuando hacen deporte o desarrollan su vida normal.

Varias son las razones para considerar a los donantes tipo I como los donantes en asistolia óptimos ^(26, 208, 225, 227). En primer lugar, responden a unos criterios de selección específicos muy estrictos, con unos límites de edad que favorecen la calidad de los órganos. En segundo lugar, son personas que hasta el momento de producirse su fallecimiento desarrollan una vida completamente normal. La muerte acontece de forma brusca como consecuencia de un accidente laboral o de tráfico, mientras desarrollan su actividad diaria. En otras palabras, son personas que pasan de un estado de salud pleno a presentar un cuadro agudo que les produce la muerte. En tercer lugar, y como consecuencia de esta situación de muerte inesperada, son

pacientes que no han estado ingresados en Unidades de Cuidados Intensivos previamente, con el consiguiente riesgo de infección nosocomial, comorbilidad derivada del tratamiento con drogas vasopresoras, y comorbilidad asociada a la ventilación mecánica. Además, en el período de tiempo en que el potencial donante permanece en situación de muerte encefálica, se producen multitud de alteraciones neuroendocrinas y hemodinámicas que alteran de forma importante los órganos a trasplantar. Por último, este grupo representa un número elevado de potenciales donantes, pues son muchas las personas que fallecen inesperadamente fuera del hospital.

La muerte produce una rápida desestructuración y destrucción de órganos y tejidos. En la muerte encefálica, la gran cantidad de acontecimientos neuroendocrinos que acontecen conllevan un deterioro importante de los órganos potencialmente trasplantables. En la muerte cardíaca esta fase no se produce, pero se sufre el periodo de la isquemia caliente, es decir, el tiempo que transcurre entre la parada circulatoria y la extracción de los órganos bajo una situación de hipoperfusión e hipoxia tisular. Cualquiera de las dos situaciones citadas es mala, pero, a la vista de los resultados globales, ninguna parece peor que la otra. En el caso de la muerte cardíaca, la ventaja es que sí podemos actuar contra la isquemia caliente mediante el establecimiento de medidas de preservación destinadas a atenuarla.

En la literatura se refieren como comparables los resultados del trasplante renal de ambos tipos de donante ^(139, 142, 155, 172), e incluso con los de donante vivo ⁽²¹³⁾; sin embargo estos estudios no han sido realizados comparativamente en el trasplante pulmonar hasta hace bien poco ⁽²²⁸⁾. En el caso de los donantes tipo I, y acorde con el procedimiento del Hospital Clínico San Carlos, los resultados del trasplante renal de donantes a corazón parado aparecen como mejores que aquellos conseguidos con donantes en muerte encefálica ^(26, 155, 156, 229).

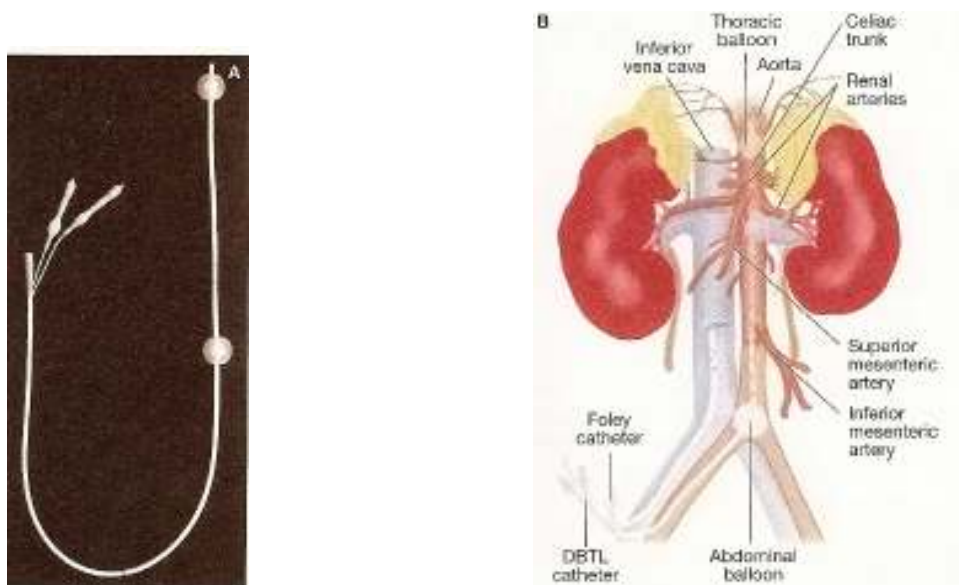
Los tipos I y II se han agrupado bajo el epígrafe de donantes incontrolados, pues el momento de la parada cardiorrespiratoria no es presenciado, y el tiempo de isquemia caliente no es fácil de determinar. Los tipos III y IV son donantes controlados, pues en ambos la parada cardiorrespiratoria sí es presenciada. El tipo III es el donante a corazón parado controlado más habitual en otros países, sin embargo no se realiza en España. Es al que se refiere la mayor parte de los programas y publicaciones de donación a corazón parado del mundo. Este tipo de donante ha suscitado y suscita no

pocos debates éticos, y no está dentro de la actividad trasplantadora en muchos países, entre ellos en España.

El primer procedimiento que abordó la donación a corazón parado con donantes tipo III es el de la Universidad de Pittsburgh ⁽³²⁾. De acuerdo con este protocolo, pacientes con situación de gran daño neurológico (pero sin criterios de muerte encefálica), de origen traumático o no, son considerados como potenciales donantes si cumplen con los requisitos generales de selección de donantes. La familia es informada del mal pronóstico vital y neurológico del paciente y se le propone la donación. Se precisa la firma de un consentimiento informado específico. Tras éste, la familia se despide en la unidad de cuidados intensivos de su ser querido y posteriormente es trasladado al quirófano. Previamente se administran al potencial donante drogas destinadas a atenuar los efectos de la isquemia caliente, como son heparina sódica o fentolamina intravenosas. Una vez en quirófano se retiran las medidas de soporte vital avanzado (ventilación mecánica y soporte vasoactivo) y se espera la aparición de la parada cardiorrespiratoria. Cuando esto sucede, se procede a la rápida extracción de los órganos para su posterior trasplante. Un problema técnico en este tipo de donantes es que es muy difícil establecer el tiempo que transcurre entre la retirada del soporte vital y la aparición del paro cardíaco. Este tiempo se establece en una media de 150 minutos, pero no es infrecuente la presencia de períodos iguales o superiores a seis horas. En este tiempo se producen baches hipotensivos y situaciones de hipoxia más o menos profundas que pueden afectar a la calidad de los órganos. Existen casos en los que se dilata tanto el período de aparición del paro circulatorio que el potencial donante es devuelto a la planta de hospitalización sin llegar a conseguirse la donación.

Otra de las peculiaridades a tener en cuenta en la mayoría de los procedimientos de actuación hoy en día existentes para la obtención de órganos para el trasplante con donantes tipo III es la necesidad de tener que instaurar medidas de preservación antes de producirse la muerte real de potencial donante. A las ya referidas de administración de fármacos vasodilatadores y anticoagulantes la mayor parte de los protocolos actuales suman la colocación in vivo de un catéter de doble luz en las arterias ilíacas de ambos riñones (figuras 7 y 8). Mediante este catéter se procede a perfundir solución de preservación fría con objeto de disminuir el metabolismo celular del riñón y preservar el mismo a través de los inevitables períodos de hipotensión e hipoxia que son habituales. Este tipo de medida de preservación complementaria está contemplado por casi todos los grupos que realizan extracción de órganos en

donantes a corazón parado tipo III, y no esta exenta de un debate ético, ya que esta medida se aplica a un paciente, no a un donante ya que este aún no está muerto.



Figuras 7 y 8: Balón de doble luz utilizado para mejorar la preservación de donantes tipo III.

El donante tipo IV no suscita grandes problemas éticos ni logísticos, pues se trata de un donante en muerte encefálica que presenta una parada cardiaca mientras se espera el cumplimiento de los trámites administrativos y legales necesarios para la donación. El donante está dentro del hospital, con lo que los tiempos intermedios son cortos y la extracción, con o sin instauración previa de medidas de preservación, se puede efectuar con rapidez.

En el donante en asistolia el mayor daño tisular y celular se produce por efecto directo del cese de la circulación eficaz. La parada cardio - circulatoria condiciona una isquemia severa, que, de no restablecerse mediante la aplicación precoz, adecuada y mantenida de medidas de soporte vital avanzado, dará lugar a un daño celular irreversible. En este tipo de donante no se produce, sin embargo, ninguna agresión sistémica derivada del cese de la actividad encefálica. Está demostrado que la correcta aplicación de las medidas de Reanimación Cardiopulmonar, de acuerdo con las recomendaciones internacionales, consiguen mantener al paciente / potencial donante con una presión de bombeo equivalente a una tensión arterial sistólica en torno a 80 – 90 mm Hg, capaz a su vez de proporcionar presiones de perfusión tisular

de 40 – 50 mm Hg, que aseguran una aceptable preservación de los órganos ⁽²⁹⁾. Si a esto añadimos que los donantes se seleccionan de forma exigente, con criterios de edad rigurosos (límite de edad superior 55 años), y que el potencial donante tampoco ha pasado por un período de hospitalización en el que es sometido a ventilación mecánica, soporte vasoactivo, un mayor riesgo de infección, etc, partimos de una situación inicial más favorable que en el donante en muerte encefálica.

7.4.1- Procedimiento de actuación en el donante a corazón parado tipo I y II.

Uno de los principales problemas en este tipo de donantes es, sin duda, el tiempo. Es preciso iniciar las maniobras de Reanimación Cardiopulmonar en un tiempo inferior a 10 minutos desde el cese de la función de bomba del corazón, y se deben mantener asegurando su eficacia hasta la instauración de medidas de preservación específicas.

La isquemia caliente es el principal factor a tener en consideración en la primera fase de la donación a corazón parado ⁽²²⁹⁾, pues es responsable directo del daño que condiciona la viabilidad del trasplante. La mayor preocupación del procedimiento de actuación en el donante a corazón parado incontrolado (tipo I de la clasificación de Maastrich) es establecer desde el principio maniobras de preservación eficaces que atenúen los efectos de la isquemia caliente, así como acortar al máximo el tiempo previo a la instauración de las medidas de preservación específicas. El procedimiento general de actuación es el que se refiere a continuación.

Existen dos fases bien diferenciadas, y al mismo tiempo perfectamente sincronizadas. La asistencia extrahospitalaria y la hospitalaria. Esta estrecha coordinación es la que permite asegurar una alta eficacia y rentabilidad del procedimiento.

El procedimiento de donación a corazón parado del Hospital Clínico San Carlos se desarrolla de acuerdo con el siguiente protocolo:

Fase 1: Asistencia extrahospitalaria.

Cuando un paciente muere en la calle, en su domicilio, en su trabajo o desarrollando sus actividades cotidianas por muerte súbita, accidente, politraumatismo o cualquier otra causa inesperada, se produce la activación de los sistemas de emergencia. Éstos

inician las maniobras de reanimación correspondientes de acuerdo con sus propios procedimientos operativos, y sólo cuando consideran inviable la recuperación del paciente, y ante la tesitura de optar por avisar al juez de guardia y al forense para que procedan al levantamiento del cadáver o considerar la posibilidad de la donación de órganos, es cuando se evalúa la posibilidad de la donación a corazón parado.

El proceso se desarrolla de la siguiente forma:

1. Constatación de la situación de asistolia e inicio de maniobras de Soporte Vital Avanzado de acuerdo a las recomendaciones 2000 (revisadas en 2005) de la American Heart Association ⁽²²⁾ y el European Resuscitation Council, así como con los procedimientos propios de los servicios de emergencia extrahospitalaria.
2. Determinación de la hora de parada cardiaca a partir del testimonio de los testigos.
3. Trascurridos 30 minutos desde el inicio de las maniobras de Soporte Vital Avanzado si no se consigue recuperación de latido eficaz y el equipo asistencial de emergencia considera la parada cardiorrespiratoria irreversible, se valora la posibilidad de incluir al fallecido como potencial donante acorde con los criterios de inclusión-exclusión específicos de la donación a corazón parado del Hospital Clínico San Carlos (tabla 10).

Tabla 10: Criterios de Inclusión-Exclusión.

- | |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none">- Inicio del soporte vital avanzado en menos de 15 minutos (10 minutos en el pulmón) desde el momento de la PCR- Edad entre 7 y 55 años- Causa de muerte conocida (o sospechada).- Ausencia de lesiones torácicas o abdominales que comporten sangrado masivo- Aspecto externo normal (excluir indigentes, sospecha de prácticas de riesgo, venopunciones, muerte en prostíbulos, etc.)- Tiempo de asistencia incluyendo traslado hasta el servicio de urgencias del hospital inferior a 90 minutos. |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

4. Durante todo el tiempo se mantiene al potencial donante con ventilación mecánica y masaje cardiaco externo. Se hará hemostasia sobre las lesiones sangrantes y se

adoptarán otras medidas terapéuticas si procede (colocación de drenajes torácicos, canalización de vías centrales, etc). En lo posible se intentará evitar la canalización de las venas femorales para no interferir con el establecimiento de las maniobras de preservación del cadáver en el hospital.



Figura 9: Maniobras de mantenimiento del donante por parte de los servicios extrahospitalarios en un posible donante en asistolia.

5. El equipo que detecta al posible donante se pone en contacto a través de teléfono móvil con el Coordinador de Trasplantes, y de forma conjunta realizan una evaluación basada en los criterios de inclusión-exclusión reseñados. Tras decidir la viabilidad del caso donante se procede a la activación del procedimiento de donación a corazón parado.
6. La activación incluye, por parte del Servicio de Emergencias, los siguientes pasos:
 - En primer lugar, solicita a la policía local y/o nacional su colaboración en el traslado del cadáver escoltando a la UVI móvil (figuras 10 y 11). Esto permite mantener una velocidad constante de 40-50 Km/h hasta su llegada al Hospital. Mantener esta velocidad es fundamental para evitar posibles accidentes en el equipo de emergencias que realiza el traslado y para no perder eficacia por

desplazamientos accidentales del punto de masaje en la reanimación, sobre todo si ésta se realiza de forma manual.



Figura 10: Traslado por parte de los servicios extrahospitalarios un posible donante en asistolia.



Figura 11: Traslado por parte de los servicios extrahospitalarios un posible donante en asistolia.

- En segundo lugar, comunica por radio al Servicio de Medicina Intensiva y al de Urgencias del hospital el tiempo estimado para su llegada, permitiendo que todo

esté preparado cuando el potencial donante acceda al cuarto de emergencias del servicio de Urgencias.

7. Por parte del Coordinador de Trasplantes, la activación implica su traslado inmediato al Hospital y el aviso a la centralita telefónica para que se notifique la llegada inmediata de un posible donante a través de *buscapersonas*. Este aviso es enviado simultáneamente a los diferentes miembros del equipo de trasplantes, que incluye: un cirujano general o urólogo, un residente de cirugía, un cirujano torácico, dos enfermeras de quirófano, dos auxiliares, un celador y miembros de guardia del equipo de seguridad del hospital. El Coordinador avisa personalmente a la Unidad de Cuidados Intensivos, Servicio de Urgencias, equipo de informadores, nefrólogo, microbiólogo, inmunólogo y patólogo.
8. Una vez recibido el aviso, el personal de Urgencias se prepara para la recepción del donante. El Personal de Seguridad es el encargado de facilitar el acceso de la UVI móvil y de la escolta policial hasta la puerta del servicio de urgencias, manteniéndola libre a su llegada.
9. El equipo médico de trasplantes se traslada hasta el Hospital para iniciar los preparativos quirúrgicos de las maniobras de preservación. Se prepara el material necesario para el establecimiento de las medidas de preservación, es decir, canulación y entrada en by pass extracorpóreo. Simultáneamente se procede al montaje y cebado de la bomba de circulación extracorpórea.

Fase 2: Asistencia hospitalaria.

A su llegada a urgencias, asume el mantenimiento de las maniobras de reanimación cardiopulmonar el intensivista de guardia (figura 12 y 13), manteniendo la cardiocompresión torácica y ventilación mecánica. En el momento en que constata y firma la muerte por criterios cardiovasculares, pasa a hacerse cargo del donante el Coordinador de Trasplantes, que reevalúa al donante y decide seguir adelante o no con el proceso teniendo en cuenta los criterios generales de selección de donantes y los específicos del donante en asistolia. El documento que firma el intensivista de guardia no es un certificado de defunción propiamente dicho, sino un certificado de constatación de la muerte por parada cardíaca (figura 14). El certificado le

corresponde al forense firmarlo tras la realización de la práctica de autopsia. A partir de este momento se continúa de la siguiente forma:



Figura 12: Llegada de los servicios extrahospitalarios al Hospital Clínico San Carlos.



Figura 13: Medidas de mantenimiento del donante en el Servicio de Urgencias del HCSC.

<p>CONSTATACION DE MUERTE POR CRITERIOS CARDIOVASCULARES</p> <p>HAGO CONSTAR LA SITUACIÓN DE MUERTE POR CRITERIOS CARDIOVASCULARES DEL PACIENTE:</p> <p>D/Dª _____</p> <p>Cuya identidad se me acredita por:</p> <p>_____</p> <p>Ante la presencia en el Servicio de Urgencias del Hospital Clínico San Carlos de los siguientes criterios*:</p> <ul style="list-style-type: none">▪ Ausencia de actividad cardíaca▪ Ausencia de respiración espontánea <p>Ambos con una temperatura corporal superior a 32° C.</p> <p>Según consta en el informe asistencial del Servicio de Emergencias Extrahospitalario (.....), que se adjunta, el tiempo de asistolia previo fue superior a 5 minutos, y las maniobras de reanimación se han mantenido ininterrumpidamente durante..... minutos.</p> <p>Madrid, a las __:__ horas del día __ de _____ de 201__</p> <p>Fdo. Dr./Dra. _____</p> <p>Colegiado nº</p>

Figura 14: Certificado de constatación de muerte para donantes a corazón parado. En él se constata la muerte de acuerdo con los criterios que la ley establece para la muerte cardíaca.

1. Actuación en el cuarto de shock de urgencias:

- Administración de un bolo de heparina de 500 U.I. / kg de peso.
- Solicitud por fax al Juzgado de Guardia de permiso para iniciar las maniobras de preservación del cadáver. Para ello se rellena un documento específico (figura 15), que se anexa al certificado de defunción. Se incluye en la misma el teléfono móvil y de centralita del hospital a través de los que se puede contactar con el coordinador. De no producirse respuesta alguna desde el juzgado de guardia en un plazo de 10 minutos, la Ley autoriza a iniciar las medidas de preservación del cadáver.

Ilmo/a Sr/Sra JUEZ DE GUARDIA

D/Dña. _____

Coordinador/a de Trasplantes del Hospital Clínico San Carlos,

SOLICITA a su Señoría:

AUTORIZACIÓN para el establecimiento de las técnicas de preservación adecuadas, conforme a lo establecido en el art. 10, apartado 5, del R.D. 2070/1999 de 30 de diciembre, y así garantizar la viabilidad de los órganos para su posterior trasplante del cadáver de:

D/Dña. _____ fallecido por parada
cardíaca a consecuencia de _____

Una vez completados los requisitos que exige el citado R.D. se procederá a solicitar autorización judicial para la extracción de órganos y/o tejidos y su posterior trasplante.

Es Gracia que espera obtener de su Señoría.

Madrid, a las __:__, del día __ de _____ de 200__

Fdo. D/Dª _____

Coordinador/a de Trasplantes

Figura 15: Solicitud al juez de guardia para establecer las medidas de preservación en el cadáver.

- Se obtienen y procesan de forma urgente muestras de sangre y orina para analítica, grupo sanguíneo, Rh, serología y detección de tóxicos si procede.
 - Obtención de radiografía (Rx) de tórax antero – posterior.
 - Realización de una ecografía abdominal urgente si se sospecha lesiones de órganos abdominales.
 - Solicitud de localización de la familia vía Policía Municipal o Nacional o servicio de información del hospital. Es fundamental tener siempre presente que el tiempo límite para localizar a la familia y obtener la autorización para la donación desde este momento es de cuatro horas.
2. Traslado del paciente al quirófano para iniciar maniobras de preservación, considerando si éstas pueden realizarse en un tiempo no superior a 120 minutos desde que se produjo la parada cardiaca, para lo cual el Coordinador llevará un estricto control del tiempo de isquemia.
3. Inicio de maniobras de preservación: Bypass cardiopulmonar con oxigenación externa, que incluye :
- Canulación de arteria y vena femorales para conexión con el sistema de circulación extracorpórea con oxigenador de membrana e intercambiador de temperatura (figura 16). La canulación se realiza mediante arteriotomía y flebotomía, dejándose insertados dos catéteres multiperforados. El arterial de 25 cm de longitud y 20 U French de diámetro, y el venoso de 75 cm de longitud y 20 U French de diámetro. Conexión de los dos extremos distales de ambos catéteres mediante las tubuladuras del circuito de circulación extracorpórea y establecimiento de dicho circuito para iniciar circulación extracorpórea bajo hipotermia.
 - Inserción a través de la arteria y vena femorales contralaterales de sendos balones de Fogarty aórtico y en cava inferior, inflando los balones con 15 cc de suero salino al 0,9 % para lograr la interrupción del flujo sanguíneo por encima del nivel de la arteria mesentérica superior.
 - Cebado y premedicación de la bomba de circulación extracorpórea (tabla 11).
 - Obtención de muestras de tejido linfático (ganglios) lo antes posible, durante la disección anatómica para la canulación, remitiendo las muestras para tipaje HLA al laboratorio de inmunología.

Tabla 11: Cebado de Bomba Circulación Extracorpórea.

- 2 gr. Fosfomicina	- 500 cc. de Hidroxietilalmidón
- 8 mgr. Pancuronio	- 300 mgr. Hidrocortisona
- 2000 cc. Ringer lactato	- 200 cc Bicarbonato Na 1M
- 250 cc Manitol 20%	- 30000 U.I. heparina



Figura 16: Representación del circuito de bypass extracorpóreo con oxigenador de membrana, hipotermia y detención de flujo supramesentérico.

Estas maniobras de preservación se suspenden en las siguientes circunstancias:

- Cuando una vez obtenidos todos los permisos se procede a la extracción de órganos.
- Cuando no se obtenga el necesario asentimiento familiar y permiso judicial.
- Pasadas 4 horas de by-pass sin haber completado los requisitos necesarios para realizar la extracción.
- El tiempo límite para la extracción de los diferentes órganos es de 240 minutos para riñones y tejidos, 240 para pulmones y 120 para hígado. Al llegarse a 240 minutos, si no es posible la extracción por cualquier motivo, se suspenderán las maniobras de preservación.

En la figura 17 pueden apreciarse de forma esquemática los tiempos de actuación en el donante en asistolia.

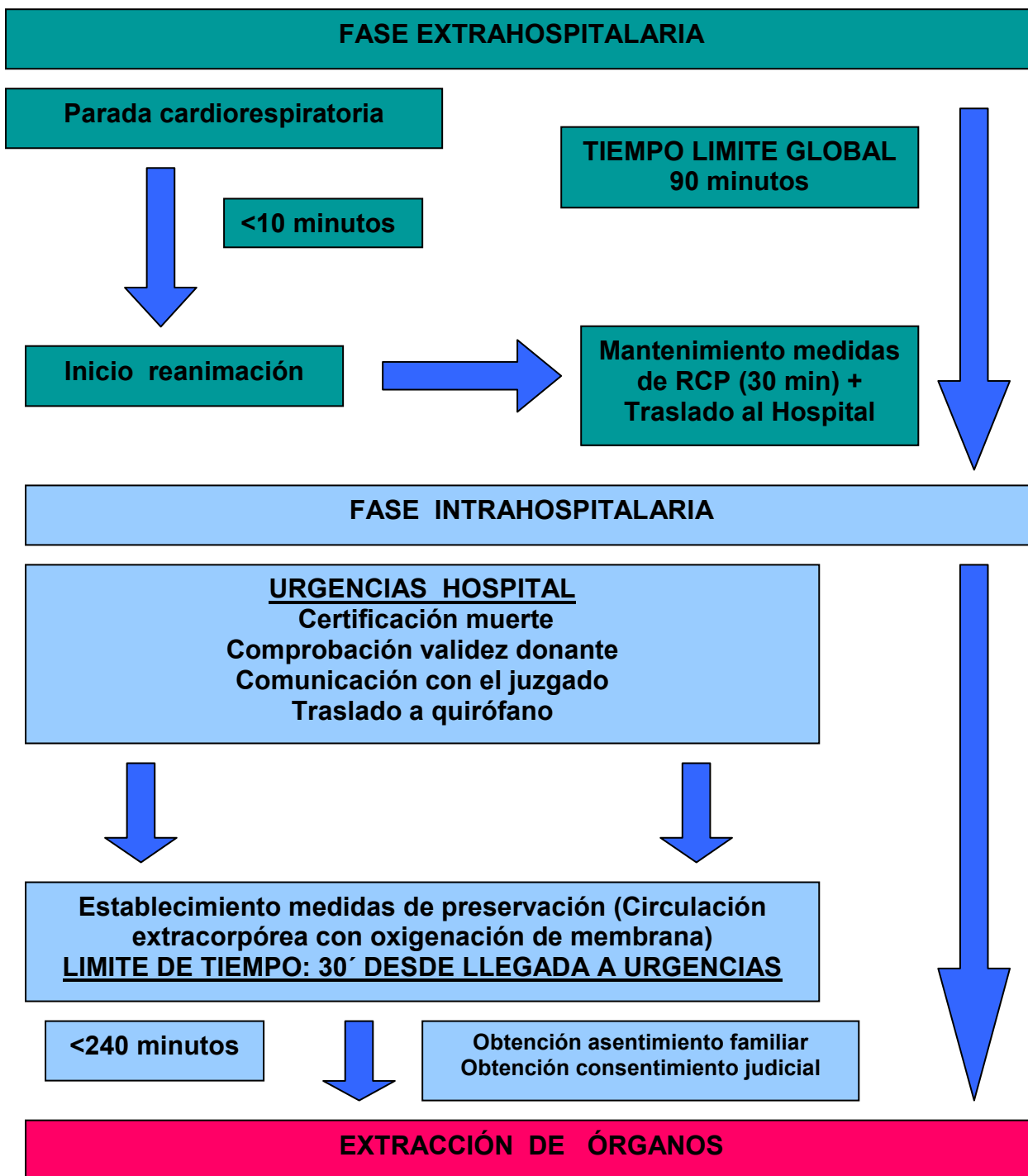


Figura 17: Esquema de tiempos de actuación en el procedimiento de la donación a corazón parado desde la parada cardiorrespiratoria hasta la extracción de los órganos.

Como medidas de preservación adicionales y específicas para los pulmones, se procede de la siguiente forma:

1.- Colocación de cuatro tubos de tórax de 24 Fr, dos en cada hemitórax en posición anterior a nivel de 2º espacio intercostal, línea medio – clavicular.

2.- Se introduce solución de preservación de Perfadex® o suero salino frío a 4 grados centígrados (5-6 litros), que hace recircular a través del intercambiador de temperatura, para la preservación tópica mientras se desconecta la ventilación mecánica. El objetivo de esta medida es mantener el pulmón colapsado y frío, *bañado* en solución de preservación (los pulmones ya han sido excluidos de la circulación sistémica). Se mantiene al potencial donante en esta situación hasta la obtención de los permisos familiar y judicial necesarios para la donación (figuras 18 y 19).

Se tolera un máximo de tiempo de isquemia caliente, desde el establecimiento del by pass con oxigenación externa hasta el inicio de la extracción pulmonar de 240 minutos.

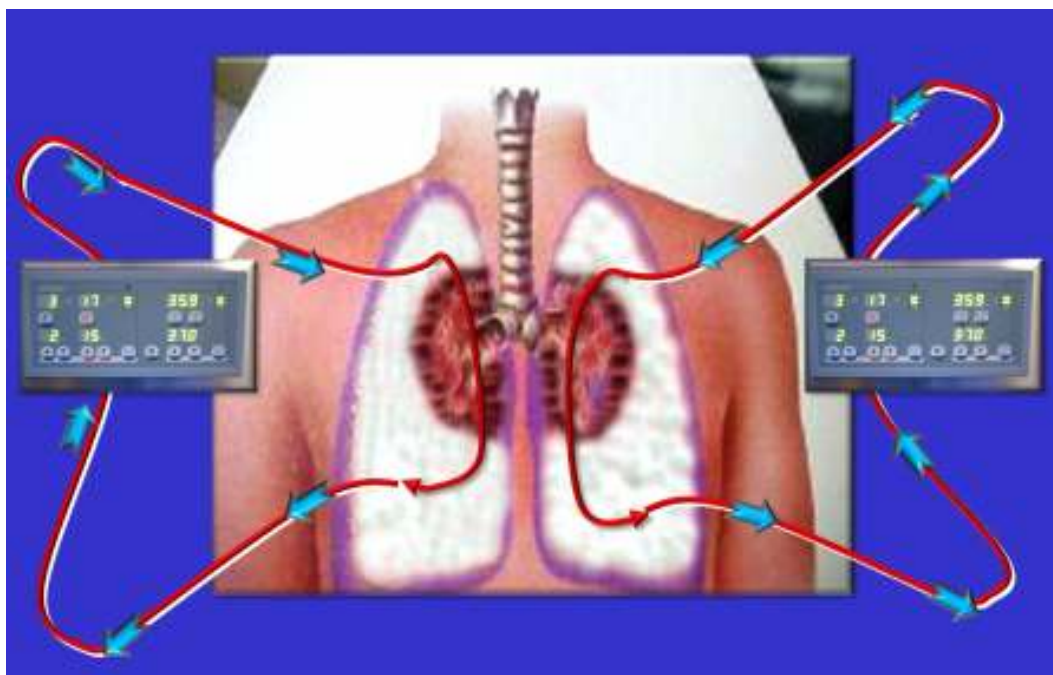


Figura 18: Esquema de la preservación específica de pulmones mediante la inserción de cuatro drenajes torácicos y relleno de la cavidad pleural con solución de preservación a 4º C para mantener los pulmones colapsados y fríos.



Figura 19: Esquema de la preservación específica de pulmones mediante la inserción de cuatro drenajes torácicos y relleno de la cavidad pleural con solución de preservación a 4° C para mantener los pulmones colapsados y fríos.

Tras el asentimiento familiar y el permiso judicial, se procede a la validación funcional de los pulmones de cara al trasplante. Esta se realiza según el siguiente protocolo:

- 1) Drenaje de ambos hemitórax hasta dejarlos completamente vacíos de solución de preservación e inicio de la VM FiO₂ de 1 y PEEP de + 5 cm H₂O.
- 2) Realización de broncoscopia para comprobar la ausencia de lesiones y valoración del aspecto macroscópico del pulmón (figura 20).
- 3) Canulación de la arteria pulmonar y drenaje de la orejuela izquierda. Lavado a través de la arteria pulmonar hasta obtener líquido claro en aurícula izquierda.
- 4) Perfusión a través de la arteria pulmonar de la sangre venosa extraída previamente (300 cc conservados en bolsa de transfusión) con PgE₂.
- 5) Extracción para determinación gasométrica de la sangre a la entrada por la arteria pulmonar y del afluente de cada una de las venas pulmonares.

- 6) Determinación de PaO_2 en ambas muestras y corrección acorde a la temperatura de la extracción. Si la diferencia de PaO_2 entre ambas muestras es > 300 mmHg, se consideran los pulmones válidos para el trasplante (figura 21).
- 7) Extracción de pulmones (figura 22).
- 8) Preservación en nevera, en bolsa de órganos con solución de preservación en ambiente estéril y registro de acuerdo con protocolos específicos y técnica habitual.
- 9) El tiempo límite para la extracción de los pulmones es de 240 minutos desde el establecimiento del by pass.
- 10) Los pulmones son extraídos y preservados por separado siendo trasladados al Hospital implantador.

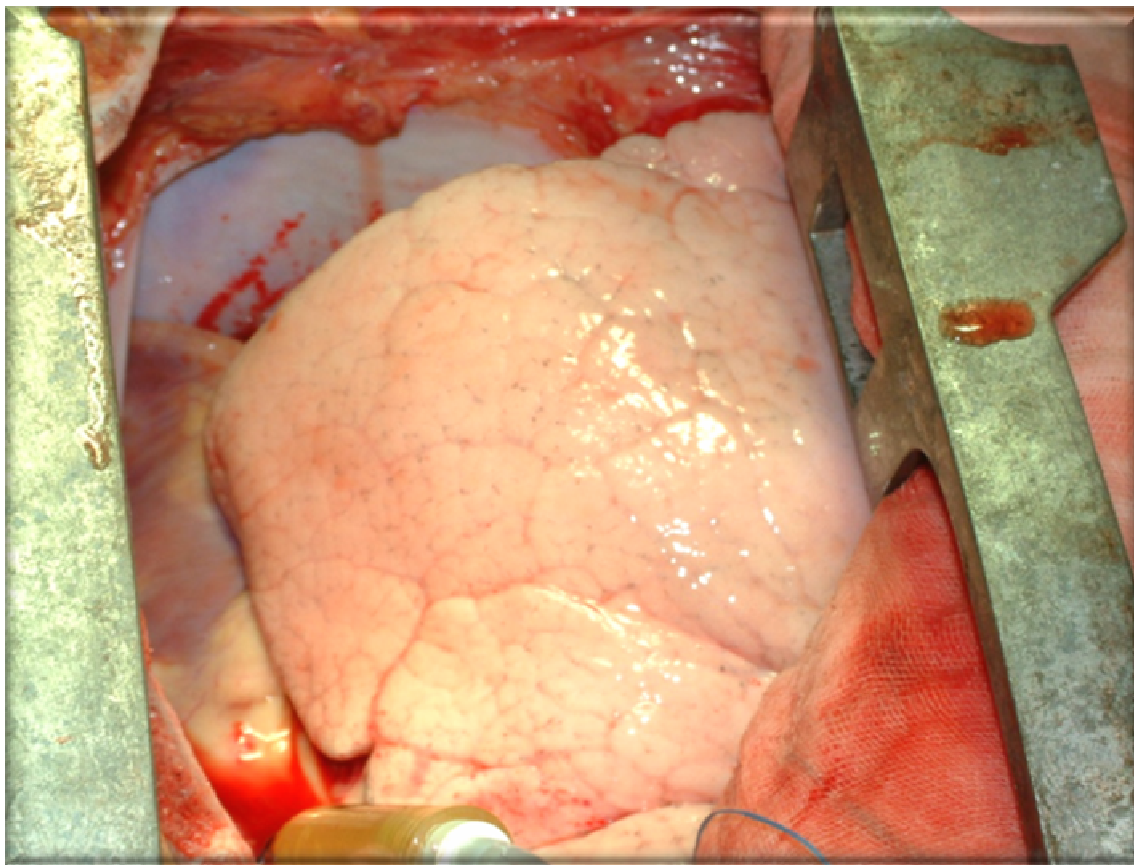


Figura 20: Valoración del aspecto macroscópico del pulmón.

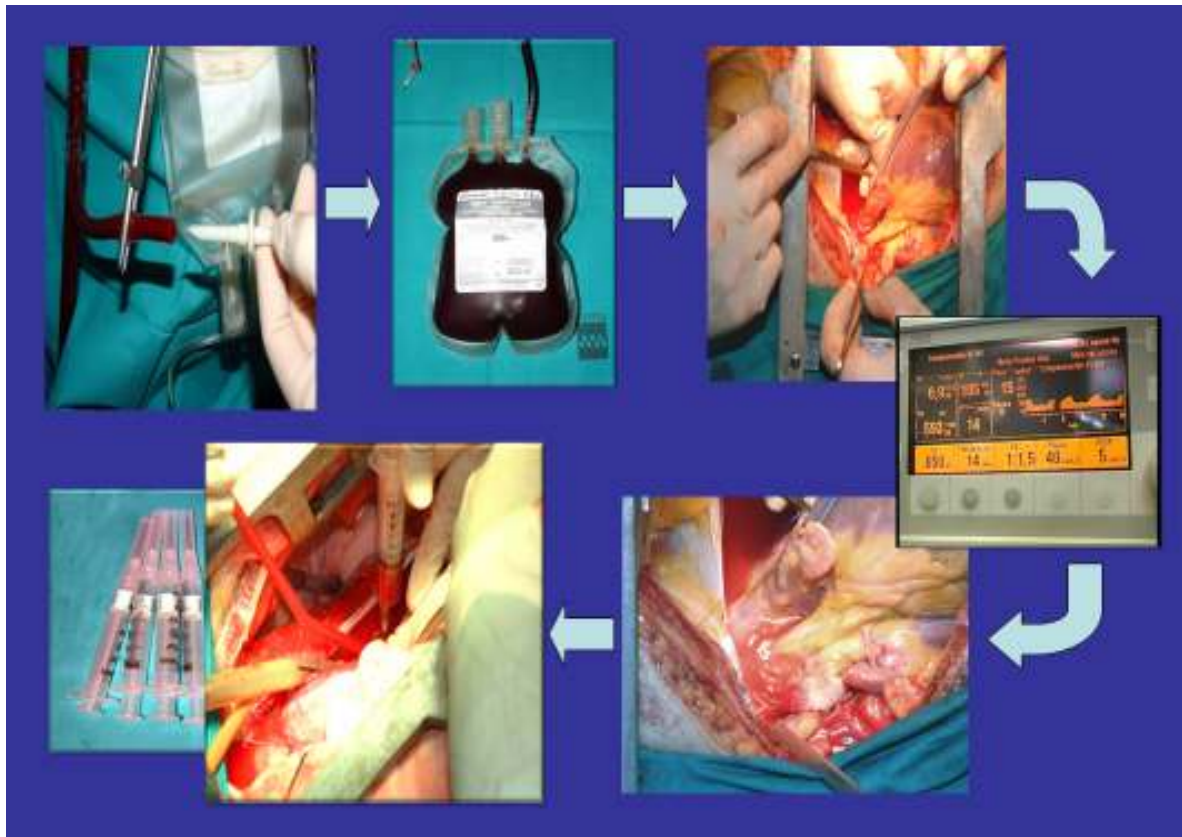


Figura 21: Valoración funcional del pulmón.

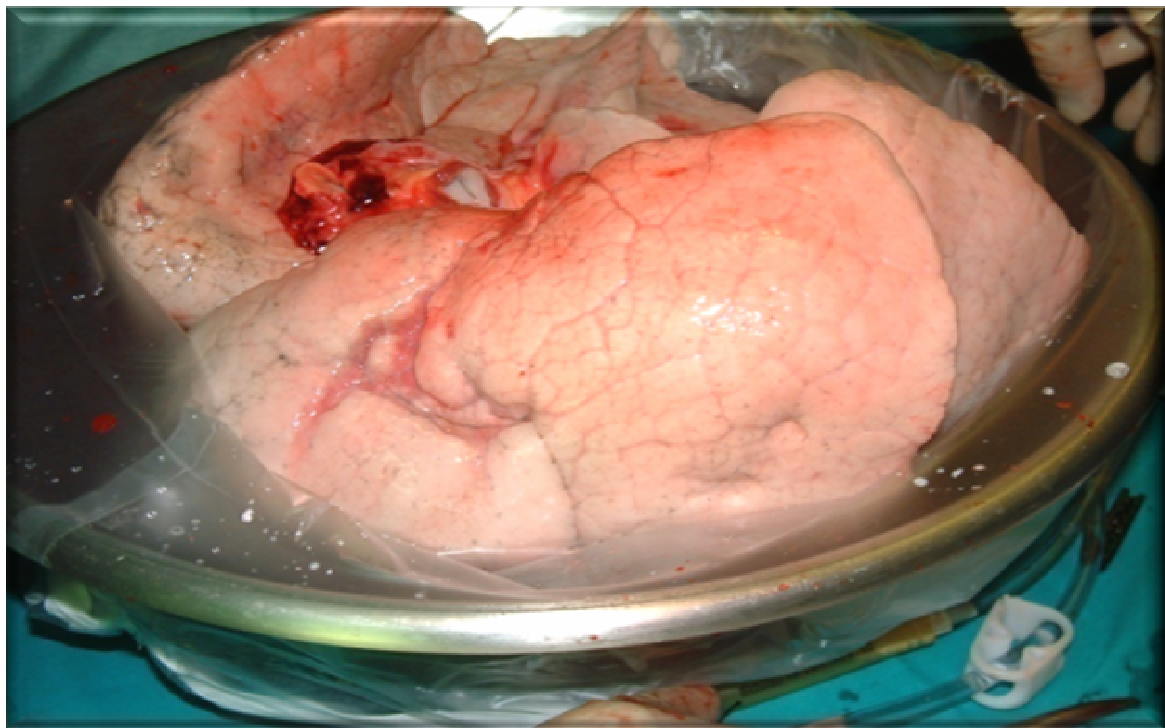


Figura 22: Extracción pulmonar.

La actuación extrahospitalaria, desde el momento de la parada circulatoria hasta la llegada al Servicio de Urgencias debe comprender un máximo de 90 minutos, permitiendo así 30 minutos para establecer las maniobras de preservación (total de 120 minutos). Con ello podremos mantener el cadáver hasta un máximo de 240 minutos para realizar la extracción de los órganos y tejidos para su posterior trasplante.

Este procedimiento es eficaz y sus resultados así lo avalan, pero no sería posible si la familia del donante no asintiese en la donación y el juez de guardia consintiese la misma. Se trata en todos los casos de donantes judiciales, pues son muertes violentas o que se producen fuera del hospital y en las que el juzgado de guardia actúa de oficio.

Por otro lado, la familia se ve sometida a un choque emocional de gran intensidad, pues recibe la noticia inesperada de la muerte de un ser querido y a continuación debe otorgar el asentimiento para la donación. Sin duda alguna, la entrevista familiar y la comunicación con el juzgado son dos momentos trascendentales en la donación de órganos en el donante a corazón parado tipo I.

7.5- El donante vivo: trasplante de lóbulos pulmonares.

A pesar de que el donante cadáver es el que ha permitido el pleno desarrollo de los programas de trasplantes en todo el mundo, la necesidad de aumentar el pool de donantes ha llevado a plantearse la donación con órganos procedentes de donante vivo.

Este tipo de donación, en lo que se refiere al pulmón se ha comunicado con éxito cuando el receptor es un niño o tiene un tamaño muy pequeño. Esto permitió el desarrollo del trasplante de lóbulos pulmonares, es decir, dos donantes vivos, ceden cada uno de ellos un lóbulo pulmonar inferior, para llevar a cabo un trasplante bilobar. También existen casos de donantes que ceden sus dos lóbulos inferiores.

Este tipo de donación plantea dilemas éticos y psicológicos, ya que una persona sana asume un riesgo quirúrgico y se somete a una intervención que puede influir en su calidad de vida a posteriori. La selección y evaluación de los potenciales donantes

debe incluir diversos aspectos tanto clínicos como psicológicos. La edad mínima considerada del donante es la mayoría de edad, siendo la máxima 55 años.

Las series publicadas hasta el momento arrojan datos esperanzadores sobre la utilización de estos donantes ^(98, 230).

El donante vivo de órganos, aun siendo ya una opción plenamente consolidada, exige una legislación extremadamente estricta que excluya por completo el hecho, desgraciadamente real, de la venta de órganos en países subdesarrollados con legislaciones no excesivamente rigurosas en temas de donación y trasplantes.

7.6- La bipartición o split pulmonar.

Otras alternativas han surgido a la vista de la escasez de órganos para el trasplante. Así, se han desarrollado técnicas como el *split* hepático o el pulmonar, que consisten en fragmentar un órgano, el hígado o pulmón, y trasplantarlo a uno o más receptores.

Con esta técnica el pulmón izquierdo de un donante puede ser separado en sus dos lóbulos y estos ser utilizados para un trasplante bipulmonar en un receptor de pequeño tamaño.

Varios grupos trasplantadores han llevado a cabo esta técnica con buenos resultados ^(99, 231).

8- PRESERVACIÓN PULMONAR.

La preservación ha sufrido variaciones a lo largo de los últimos años. Esta preservación tiene un doble objetivo: por una parte minimizar el efecto de la isquemia para mantener la integridad morfológica, bioquímica y funcional del pulmón, y por otra, que ésta integridad se mantenga el mayor tiempo posible.

Dentro de las maniobras de preservación pulmonar, la mayoría de los grupos trasplantadores intentan seguir unas pautas comunes:

1-Soluciones de preservación: los primeros resultados positivos se consiguieron con pulmones enfriados tópicamente como único mecanismo de preservación, pronto se comprobó que la perfusión pulmonar minimiza los efectos de la isquemia, con lo que la integridad morfológica y funcional del pulmón se conserva durante un período más prolongado de tiempo.

Los principales objetivos de las soluciones de preservación son, prevenir el edema celular e intersticial, la acidosis, la acción de los radicales libres de oxígeno y regenerar la actividad del adenosin trifosfato (ATP).

Las principales soluciones de preservación estudiadas han incluido principalmente soluciones intracelulares como Euro-Collins (EC) y la solución de la Universidad de Wisconsin (UW), y soluciones extracelulares como las de dextrano bajas en potasio (Low Pottasium Dextran, LPD), tipo Perfadex®, y Celsior. Perfadex® fue la única desarrollada específicamente para la preservación pulmonar. En la perfusión pulmonar, se tiende a utilizar soluciones bajas en potasio a 4-8 °C.

La solución de Eurocollins modificada fue la más utilizada durante los primeros 10 años de trasplante pulmonar en España. Diversos trabajos experimentales señalaron que la mejor preservación del pulmón se conseguía con soluciones bajas en potasio ^(232, 233). El empleo clínico de esta solución ha demostrado menos complicaciones quirúrgicas al evitar los trastornos del ritmo y las ocasionales paradas cardíacas por hiperpotasemia que se producían con la solución de EC y, por otra parte, se han observado menos trastornos de reperfusión, por lo que se ha adoptado como preservación habitual en la mayor parte de los grupos españoles ⁽²³⁴⁻²³⁸⁾. La solución de Celsior, también baja en potasio, parece conseguir buenos resultados en algún

estudio con pocos casos clínicos, por lo que serán necesarios más estudios para confirmar las primeras impresiones ⁽²³⁴⁾.

2-Perfusión pulmonar: se tiende a utilizar soluciones bajas en potasio a 4-8 °C, 50-60 ml/kg por vía anterógrada y 15 ml/kg por vía retrógrada, antes del implante, administradas a 10-15 mmHg de presión ⁽⁶⁹⁾.

3-Perfusión anterógrada y retrograda: La mayoría de los grupos utiliza la administración de la solución de preservación a través de la arteria pulmonar (vía anterógrada). Aunque la técnica de preservación también se ha modificado al considerar que la preservación retrógrada adoptada inicialmente en España por el grupo del Hospital Puerta de Hierro-Majadahonda, permite una mejor preservación del bronquio donante ⁽²³⁹⁾. Por ello, es habitual realizar la preservación mixta, anterógrada en el momento de la extracción y retrógrada antes del trasplante en la cirugía de banco ⁽²⁴⁰⁻²⁴²⁾.

4-Tiempo de isquemia: aunque existe consenso en que el tiempo de isquemia fría debiera ser menor de 6-8 h para conseguir buenos resultados ^(69, 223, 224, 243), todos los grupos tienen casos con preservaciones más prolongadas y buenos resultados ^(69, 244-246).

5-Presiones alveolares y fracción de oxígeno inspirada: durante la perfusión pulmonar, la mayoría de los grupos, mantienen una ventilación con una fracción inspiratoria de oxígeno de alrededor del 40% y un volumen corriente de 10 ml/kg, intentando no superar los 15-20 cmH₂O de presión en la vía aérea. Esto facilita el lavado pulmonar y consigue una buena preservación pulmonar evitando la hiperoxidación con aumento de la peroxidación lipídica y disfunción mitocondrial ⁽⁶⁹⁾.

El método de preservación más habitual en todo el mundo es el de mantener el órgano en un contenedor estéril, bañado en solución de preservación todo ello en una nevera con hielo a 4°C.

9- CONCEPTOS TÉCNICOS DEL TRASPLANTE PULMONAR.

Los trabajos de Veith et al, Pearson, Cooper et al y Patterson et al ⁽²⁴⁷⁻²⁴⁹⁾ en la década de 1980 establecieron las bases técnicas que facilitaron el inicio del trasplante clínico, las cuales se han modificado y refinado desde entonces ^(250, 251). Gracias a la experiencia conseguida en estos años es excepcional que se contraindique un trasplante pulmonar por dificultad quirúrgica hoy en día.

9.1- Extracción pulmonar.

Tras decidir la extracción pulmonar, el primer paso consiste en realizar una esternotomía media, abriendo las cavidades pleurales para la inspección y palpación pulmonar, cavidades que se rellenan de suero frío a 4°C. Se realiza la apertura del pericardio y se canula el tronco de la arteria pulmonar. Se inicia la perfusión de la solución de preservación mientras se mantiene una ventilación pulmonar según hemos indicado previamente. Algunos centros utilizan prostaciclina dentro de la solución de preservación.

Se realiza la sección del pericardio, ligamentos pulmonares, y se van separando progresivamente los pulmones. Se desplaza el pulmón derecho exponiendo la pleura mediastínica posterior derecha que se secciona. Con ello se libera el esófago de la tráquea. De igual manera se procede en el lado izquierdo hasta el cayado de la aorta. De esa manera se completa la separación de la tráquea y el esófago. A continuación se secciona la tráquea por encima del nivel de la carina.

En el banco se procede a separar los pulmones seccionando y dividiendo la arteria pulmonar, los bronquios principales, y la cara posterior de la aurícula izquierda. A través de las venas pulmonares se instila solución de preservación (perfusión retrograda). Otra opción es almacenar en bloque los pulmones.

Todo el proceso de almacenamiento mantiene la máxima esterilidad, y una temperatura en torno a 4°C. Los pulmones se trasladan sumergidos en suero fisiológico o solución de preservación en una nevera hacia el Hospital Trasplantador.

9.1.1- Trasplante unipulmonar.

Se procede a la monitorización y manejo anestésico del receptor, con la peculiaridad de la intubación selectiva del bronquio contralateral al del pulmón a trasplantar.

Se coloca en al paciente en decúbito lateral (toracotomía posterolateral a través del 5to espacio intercostal) o supino (toracotomía anterior).

Se practica una neumonectomía reglada dejando un muñón amplio de arteria pulmonar. El bronquio se recorta realizando hemostasia de los vasos bronquiales y dejando un muñón corto. Se disecan y ligan las venas pulmonares y la arteria pulmonar.

Se prepara el hilio disecando la arteria pulmonar y la aurícula, y seccionando el bronquio 1-2 anillos por encima de la salida de los bronquios lobares.

El implante pulmonar empieza con el bronquio (figura 23). Habitualmente se realiza anastomosis termino-terminal. Si existe mucha discordancia de tamaño entre bronquios puede ser necesario el telescopaje. Luego se recubre la anastomosis con los tejidos peribronquiales. También puede protegerse la sutura con colgajos de pericardio, omento, pleura o músculos intercostales.

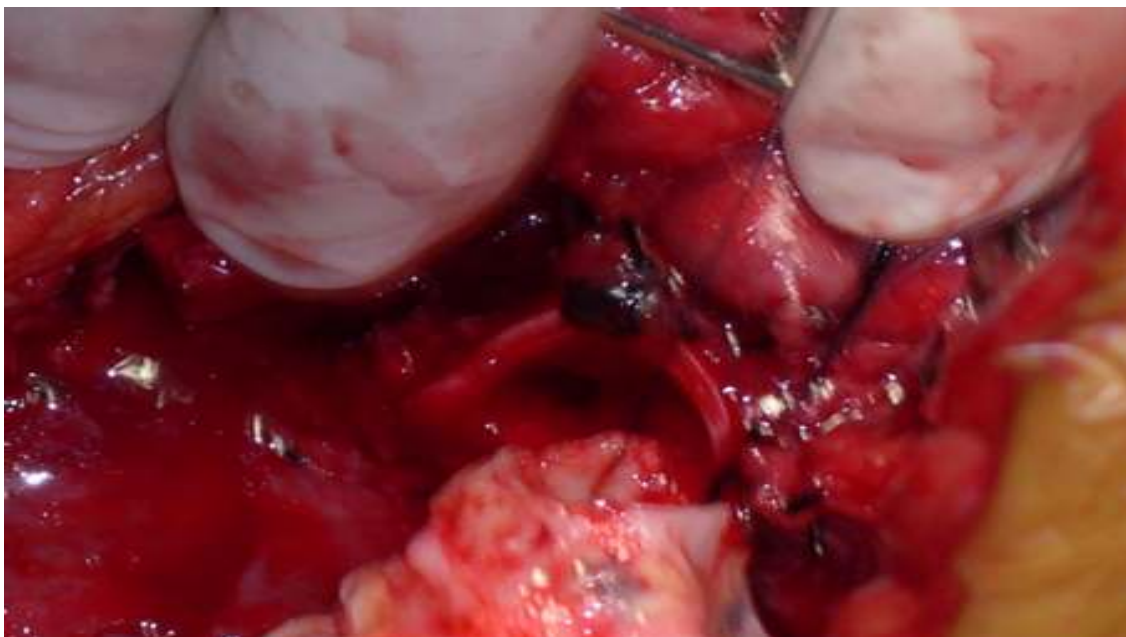


Figura 23: Anastomosis bronquial.

Se continúa con la sutura arterial y por último la sutura auricular izquierda (parche con venas pulmonares). Previa a la finalización del procedimiento se realiza aspiración de líquido de perfusión y aire.

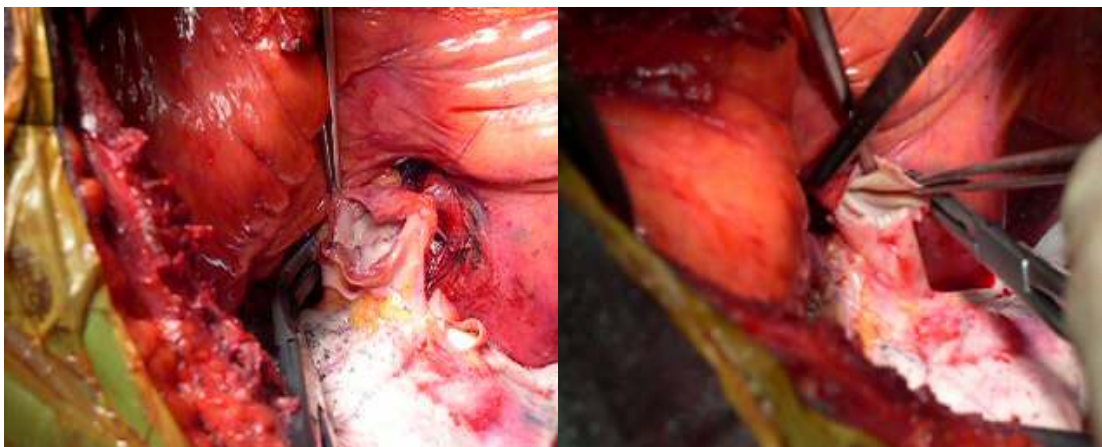


Figura 24 y 25: Anastomosis auricular y arterial.

Realizado el implante, se ventila el pulmón injertado y se efectúa el cierre de la toracotomía previa colocación de drenajes pleurales pertinentes.

9.1.2- Trasplante bipulmonar.

En el caso de llevarse a cabo un trasplante bipulmonar, la técnica secuencial es la más común, y se fundamenta en realizar un doble trasplante unipulmonar en un mismo acto quirúrgico ^(250, 251).

El abordaje se realiza con el paciente en decúbito supino. A continuación se realiza una toracotomía anterior bilateral con sección transversal de esternón (Clamshell), o bien una doble toracotomía anterior sin sección de esternón.

Se realiza la neumonectomía e implante del pulmón con mayor alteración funcional. La técnica de implante es similar a la descrita en el trasplante unipulmonar, con la misma secuencia de anastomosis desde las estructuras más posteriores a las más anteriores a nivel del hilio: bronquio, arteria pulmonar y parche auricular.

Una vez realizado el implante del primer pulmón se procede al implante del segundo con la misma técnica. Tras realizar los implantes se practica el cierre de la toracotomía y se colocan drenajes adecuados en ambas cavidades pleurales.

Durante el acto quirúrgico pueden presentarse alteraciones hemodinámicas y de la función ventilatoria. Si se produjera hipoxemia y fracaso cardiaco será necesario entrar en circulación extracorpórea (CEC).

10- CONTROL POSTOPERATORIO INMEDIATO.

Se realiza en UCI y/o Unidades de recuperación postoperatoria. El paciente sometido a un trasplante pulmonar requiere unos cuidados postoperatorios intensivos⁽⁷¹⁾ debido a las especiales características del acto quirúrgico, donde han podido surgir tanto complicaciones de tipo hemodinámico, respiratorias o relacionadas con la cirugía; del órgano, ya que el pulmón es especialmente susceptible a las agresiones al ser un órgano comunicado con el exterior y del paciente, al ser éstos sometidos a una inmunosupresión.

Este tipo de pacientes requieren en las primeras horas una monitorización hemodinámica y respiratoria continua que incluye tanto métodos invasivos como no invasivos (Catéter de Swan-Ganz, pulsioximetría, presión arterial invasiva, diuresis horaria, electrocardiograma continuo, etc). Controles analíticos y radiológicos frecuentes.

Se debe controlar la función renal debido a la sobrecarga farmacológica que sufren estos pacientes y a la posible repercusión hemodinámica que haya sufrido el riñón. Se realizan cambios posturales y cuidados de enfermería habituales entre los que se incluye la vigilancia y control de los drenajes torácicos.

La alimentación se inicia tan pronto como sea posible, bien por vía enteral (preferible) o parenteral.

Se debe realizar profilaxis de trombosis venosa profunda y administrar analgesia adecuada.

Respecto a los cuidados respiratorios merecen una especial mención. Ya que el pulmón trasplantado esta denervado con alteración en el reflejo tusígeno y la movilidad mucociliar.

El manejo de la ventilación mecánica es complejo e individualizado, ya que el comportamiento de los pacientes frente a la ventilación mecánica depende si el trasplante es unipulmonar o bipulmonar; en el TUP las características mecánicas y vasculares de ambos pulmones son totalmente diferentes, como hemos comentado previamente, El desarrollo de complicaciones pulmonares implica variaciones en el manejo de cada paciente.

La extubación precoz, en las primeras 24 hs es uno de los objetivos del manejo postoperatorio inmediato.

La fisioterapia respiratoria es uno de los pilares del manejo respiratorio de estos pacientes. La utilización de la broncoscopia con fines diagnósticos (biopsias, revisión de suturas...) y/o terapéuticos forma parte del manejo habitual.

La inmunosupresión se lleva según los protocolos específicos de cada hospital aunque sobre un régimen común establecido en los protocolos de trasplante pulmonar.

El tratamiento inmunosupresor en el trasplante pulmonar se inicia en el postoperatorio inmediato mediante una combinación de varios fármacos, entre los que se incluyen corticoides, ciclosporina A, tacrolimus, azatioprina, micofenolato mofetil y anticuerpos antilinfocitarios. Conceptualmente éste es el momento en el que se ha de alcanzar una mayor inmunosupresión ^(48, 252), aunque en el pulmón ésta es también la época de mayor riesgo de infecciones, por lo que la excesiva inmunosupresión es más peligrosa que en otros órganos.

La pauta sobre la que existe la mayor experiencia es la combinación de corticoides, CSA y azatioprina. Ésta es la pauta con la que se han realizado la mayor parte de los trasplantes pulmonares en los últimos 20 años en todo el mundo. Algunos grupos han sustituido en algunas indicaciones la ciclosporina A por tacrolimus en la fase de inducción ^(253, 254) y, en menos ocasiones, la azatioprina por micofenolato ⁽²⁵⁵⁾.

La profilaxis infecciosa se establece perioperatoriamente con antibióticos de amplio espectro, que varían en función de los cultivos del receptor previos al trasplante, los resultados de la tinción de Gram y posteriores cultivos del receptor y el donante realizados durante la cirugía.

La profilaxis contra *Pneumocystis carinii* se lleva a cabo con cotrimoxazol que se inicia durante los primeros 15 días postrasplante, y la profilaxis de citomegalovirus se establece en función de la serología del donante y receptor con ganciclovir que se inicia desde el primer día ⁽⁴⁸⁾.

La profilaxis en la infección fúngica en el trasplantado pulmonar, en nuestro medio, se realiza de forma universal con anfotericina nebulizada. Existen otras posibilidades como el itraconazol oral, o alguna forma de anfotericina B parenteral ⁽⁴⁸⁾.

11- COMPLICACIONES EN EL TRASPLANTE PULMONAR.

Dentro de las complicaciones podemos dividir estas en las que se desarrollan en el postoperatorio inmediato (precoces) o bien las que lo hacen al cabo del tiempo (tardías).

11.1- Complicaciones Precoces.

11.1.1- Complicaciones cardiovasculares:

Incluye la hipotensión e inestabilidad hemodinámica, daño miocárdico, arritmias cardíacas. Algún grado de inestabilidad hemodinámica durante las primeras 24 hs es común tras la realización del trasplante, pero generalmente responde al manejo apropiado del volumen intravascular y los vasopresores e inotrópicos.

Se puede producir daño miocárdico por diferentes mecanismos como: embolismo aéreo coronario, embolismo coronario por trombo de la aurícula izquierda procedente de la anastomosis, manipulación cardíaca durante el acto quirúrgico. El flutter auricular (FTA) y la fibrilación auricular (FA) se presentan en más de un tercio de los receptores ⁽²⁵⁶⁻²⁵⁸⁾. La hipertensión pulmonar (por reestructuración de la circulación pulmonar).

11.1.2- Tromboembolismo Pulmonar.

Los pacientes sometidos a un trasplante pulmonar, como otros pacientes sometidos a cirugía mayor, presentan un riesgo elevado de trombosis venosa (TVP). En algunas series se ha llegado a estimar una incidencia en torno al 10-15% de TVP y/o TEP. La profilaxis en los receptores es obligada salvo contraindicación mayor y el tratamiento una vez se presenta ésta es el habitual con anticoagulación ⁽²⁵⁹⁻²⁶¹⁾.

11.1.3- Fracaso renal.

La disfunción renal es una de las complicaciones más frecuentes a largo plazo ^(261, 262). Sin embargo, estimar la incidencia del fracaso renal en el postoperatorio inmediato del trasplante pulmonar es difícil, ya que las diferentes clasificaciones que se han utilizado a lo largo de los años dificultan esta labor.

Se puede estimar que aproximadamente casi la mitad de los pacientes al mes presentan algún grado de disfunción renal ⁽²⁶²⁾. El mecanismo por el que se produce la

insuficiencia renal generalmente es multifactorial con factores como las variaciones del flujo plasmático renal durante la cirugía, hipotensión, sangrados, drogas nefrotóxicas utilizadas, etc.

11.1.4- Complicaciones neurológicas.

Las complicaciones neurológicas consisten en: accidente cerebral vascular agudo (ACVA), síndromes confusionales agudos, neuropatías periféricas, polineuropatía del paciente crítico, etc ^(261, 263, 264).

En lo que se refiere al ACVA además de las causas habituales (fenómenos aterotrombóticos) debemos tener en cuenta otras dos en este tipo de pacientes: embolismo aéreo por fallo en la evacuación del aire del árbol vascular pulmonar durante la reperfusión y formación de trombos a nivel de la anastomosis auricular.

11.1.5- Complicaciones abdominales.

Las complicaciones abdominales se presentan en torno al 20% y pueden convertirse en una causa importante de morbilidad. Las más destacadas son la gastroparesia, el íleo prolongado, la isquemia intestinal, colitis, perforación de colon y colelitiasis /colecistitis ⁽²⁶⁵⁻²⁷⁰⁾.

11.1.6- Complicaciones pulmonares.

11.1.6. a- Rechazo agudo.

Es una complicación muy frecuente en el postoperatorio inicial del trasplante de pulmón ^(69, 271-274), principalmente en los primeros tres meses. Sólo un 24% de los trasplantes de pulmón no presentan evidencia histológica de rechazo agudo (RA) en el primer año de trasplante. Esta elevada frecuencia posiblemente se deba a la arquitectura altamente vascular y a la amplia red linfática del pulmón, unido a la continua exposición a patógenos e irritantes externos ⁽²⁷²⁾.

La clínica es inespecífica, con disnea, tos no productiva, fiebre, hipoxemia e infiltrados difusos perihiliares o edema intersticial en la radiografía de tórax, así como una caída en los volúmenes espirométricos (FEV1, FVC) ⁽²⁷³⁻²⁷⁵⁾.

La prueba diagnóstica con mayor validez es la biopsia pulmonar transbronquial (BTB) realizada por fibrobroncoscopia (FBC) y tomando un mínimo de 6 muestras ⁽²⁷⁶⁾.

La clasificación histológica ha permitido que se pueda hablar el mismo lenguaje en el diagnóstico y tratamiento de estos pacientes (tabla 12) ⁽²⁷⁷⁾.

Tabla 12: Clasificación del Rechazo pulmonar.

A: Rechazo Agudo.	Con o sin	B: Inflamación linfocítica bronquitis/ bronquiolitis.
Grado 0: ninguno.		Grado x: no se puede gradar.
Grado 1: mínimo.		Grado 0: ninguno.
Grado 2: leve.		Grado 1R: bajo grado.
Grado 3: moderado.		Grado 2R: alto grado.
Grado 4: severo.		
C: Rechazo crónico; Bronquiolitis Obliterans.		
0: ausente.		
1: presente.		
D: Rechazo crónico vascular. Esclerosis vascular acelerada.		

Los episodios repetidos de rechazo agudo pueden intervenir de forma especial en el desarrollo de la bronquiolitis obliterante (BOS). El rechazo agudo es la única variable sistemáticamente asociada al desarrollo del BOS ⁽²⁷⁸⁻²⁸⁰⁾.

El diagnóstico diferencial con la infección es complicado por lo que la biopsia transbronquial es necesaria para el diagnóstico. El tratamiento del rechazo depende de los protocolos específicos aunque en general se basa en bolos de esteroides y control posterior con biopsias transbronquiales.

11.1.6. b- Disfunción primaria del Injerto: el daño isquemia- reperusión.

La disfunción primaria del injerto (DPI) representa una injuria multifactorial al pulmón trasplantado, se desarrolla en las primeras 72 horas después del trasplante. Se ha

definido con múltiples términos: edema de reperfusión, fallo temprano del injerto, daño pulmonar asociado a isquemia-reperfusión, etc ^(281, 282).

La DPI se caracteriza por una hipoxemia severa, edema pulmonar e infiltrado pulmonar sin otra causa identificable. Su incidencia está entre el 10-80% en las diferentes series ^(54, 223, 224, 243, 283-293).

Se trata de una forma de daño pulmonar agudo que refleja la secuencia de eventos relacionados al proceso del trasplante y que comienza con los fenómenos acontecidos por la muerte cerebral, la isquemia pulmonar, la preservación, el implante y la reperfusión del órgano donante en el receptor.

Constituye la principal causa de morbilidad del postoperatorio inmediato ^(54, 223, 224, 243, 281, 283-293). El espectro clínico de la DPI es muy amplio, desde una hipoxemia moderada con infiltrados pulmonares en la radiografía de tórax, que no repercute en la extubación del receptor en el postoperatorio, hasta un cuadro parecido al SDRA, que obliga a mantener al paciente intubado y ventilado durante días ^(282, 294). Todo esto favorece la infección pulmonar, la sepsis, y el posterior fracaso multiórgano del paciente trasplantado ^(282, 295). Además, el fracaso primario del injerto se ha relacionado también con un aumento del riesgo de rechazo agudo y con el desarrollo posterior de BOS ^(287, 295).

La ISHLT en el año 2005 unificó los grados de severidad DPI (tabla 13) ⁽²⁸²⁾.

Tabla 13: Gradación de la Disfunción primaria del injerto de la ISHLT.

Grado 0	PaO ₂ /FIO ₂ >300 y radiografía de tórax normal.
Grado 1	PaO ₂ /FIO ₂ >300 e infiltrados pulmonares difusos.
Grado 2	PaO ₂ /FIO ₂ entre 200-300
Grado 3	PaO ₂ /FIO ₂ <200

PaO₂/FIO₂: relación entre la fracción inspirada de O₂ y la PO₂ arterial ⁽²⁸²⁾.

El mecanismo de producción no está aclarado del todo, siendo extremadamente complejo. Refleja la suma de factores que actúan sobre el donante en el proceso de donación (preservación, implantación y repercusión), y sobre el receptor (neumonía, aspiración gástrica, barotrauma) ^(296, 297).

La hipotermia durante la fase de isquemia fría se asocia a diferentes eventos como el aumento del stress oxidativo, la inactivación de la bomba sodio-potasio, la entrada de calcio al interior de las células, la inducción de muerte celular programada y la

liberación de diversos mediadores inflamatorios como el factor de necrosis tumoral, factor de agregación plaquetaria, interferón gamma, IL 8, IL 10, IL 12 y IL 18 ^(296, 297).

Los trastornos de isquemia-reperfusión en los que están implicados potentes mediadores y diferentes grupos celulares son una de las causas de este proceso ^(298, 299). Las consecuencias de la injuria de isquemia-reperfusión incluyen la liberación de mediadores inflamatorios, estados protrombóticos, activación del complemento, estimulación y activación celular a diversos niveles (neutrófilos, macrófagos, linfocitos T, células endoteliales, activación del complemento) y daño celular mediado por lípidos. La producción y acumulación de surfactante se ve afectada y se produce daño celular en los neumocitos tipo II ⁽²⁹⁸⁻³⁰²⁾.

El tratamiento de la DPI es fundamentalmente el de soporte ventilatorio, con estrategias de ventilación protectora; otras modalidades específicas de tratamiento son la utilización de óxido nítrico (ON), la membrana de oxigenación extracorpórea (ECMO) y el retrasplante en el peor de los casos ⁽²⁹⁴⁾. Diferentes agentes y estrategias se están desarrollando en un intento de prevenir o tratar la DPI prostaglandinas (PG), surfactante, factor antagonista de la activación plaquetaria, etc. ⁽³⁰³⁻³⁰⁵⁾.

11.1.6. c- Infección bacteriana.

Es la complicación más frecuente de los primeros meses del postoperatorio ⁽³⁰⁶⁻³¹⁰⁾. A menudo se asocia a otras complicaciones y es la causa más frecuente de mortalidad en este período ⁽⁵⁴⁾. El pulmón es un órgano susceptible a la infección al estar en contacto con el exterior, además, otros factores favorecen la infección como: la inmunosupresión, la denervación de pulmón trasplantado con depresión del reflejo tusígeno, la abolición del reflejo mucociliar y la interrupción del drenaje linfático. Los microorganismos que producen la infección respiratoria del trasplante pueden provenir de diferentes orígenes: el pulmón donante, el pulmón nativo en los TUP, los senos paranasales, las vías aéreas superiores, o del exterior ⁽³⁰⁸⁾.

La extubación temprana y la profilaxis antibiótica con un antibiótico adecuado a los gérmenes más frecuentes aislados en las unidades de reanimación o cuidados intensivos o una asociación de antibióticos sensibles a los gérmenes conocidos de donante o receptor suele ser la forma habitual de proteger al paciente trasplantado en los primeros días de postoperatorio, mientras llegan los primeros cultivos recogidos en el acto quirúrgico ^(308, 311).

11.1.6. d- Infecciones virales.

La infección viral que más importancia ha tenido en el trasplante pulmonar es la producida por citomegalovirus (CMV) ^(308, 309), no solamente por la morbilidad que produce en el postoperatorio, sino también por las implicaciones que esta infección tiene en el desarrollo del BOS ^(279, 312, 313). En nuestro medio, se opta preferentemente por la profilaxis del CMV con ganciclovir en vez del tratamiento anticipado, seguimiento y tratamiento ante la positividad de la antigenemia. El tratamiento con anticuerpos específicos ha encontrado sus indicaciones en la profilaxis de receptores negativos con donante positivo y en el tratamiento de recidivas, siempre asociado al ganciclovir ⁽³¹⁴⁾.

Otros tipos de virus producen también infección tras el trasplante pulmonar, aunque todos ellos provocan menos morbilidad que el CMV. Estos virus incluyen: Herpes simple (VHS), Influenza, Parainfluenza, Respiratorio sincitial (VRS), Adenovirus ^(308, 309).

11.1.6. e- Colonización fúngica.

La colonización fúngica por diferentes especies de *Candida* y *Aspergillus* es frecuente durante todo el postoperatorio del trasplante ^(308, 309). La profilaxis con aerosoles de anfotericina posiblemente asociada a fluconazol o itraconazol, se ha demostrado muy eficaz para evitar el desarrollo de estas infecciones ⁽³¹⁵⁻³¹⁷⁾. La infección fúngica se asocia a la presencia de hongos en aislamientos previos al trasplante, a los aumentos de la inmunodepresión por rechazo agudo o crónico, a pacientes que precisan intubación prolongada o que presentan infecciones bacterianas recidivantes.

La morbilidad asociada a la infección fúngica es alta especialmente en lo que se refiere al *Aspergillus*, el tratamiento de estas infecciones viene condicionado por la sensibilidad del fármaco, por la nefrotoxicidad de éste y por la competencia en el metabolismo hepático con los inhibidores de la calcineurina. Los nuevos fármacos voriconazol, micafungina y caspofungina y sus posibles asociaciones con las anfotericinas liposómicas permiten esperar mejores resultados en el tratamiento de las infecciones pulmonares fúngicas en pacientes inmunodeprimidos ^(308, 309).

11.1.6. f- Infección por *Pneumocystis carinii*.

La infección por *P. carinii* es infrecuente desde que se realiza profilaxis con trimetropin-sulfametoxazol. Sin embargo, se debe recordar la necesidad de mantener dicha profilaxis ^(308, 309).

11.1.7- Complicaciones Pleurales:

Las complicaciones pleurales relacionadas con el trasplante de pulmón rondan el 20% ^(274, 318, 319), podemos dividir las en:

1) Neumotórax (NTX) o fuga de aire persistente: puede ser debido a pequeñas lesiones durante el despegamiento en la extracción del injerto, bullas o pequeñas dehiscencias a nivel de la sutura bronquial. El tratamiento debe ser inicialmente conservador, manteniendo durante más tiempo el drenaje pleural en aspiración, bajo sello de agua, requiriendo raramente la corrección quirúrgica ^(274, 318).

2) Hemorragia o hemotórax: esta complicación se asocia a mayor morbilidad y mortalidad perioperatoria ^(228, 320). Si ocurre en las primeras horas postrasplante y es de cuantía importante, afectando hemodinámicamente al enfermo, requiere exploración quirúrgica. Existen varios factores que favorecen estas complicaciones, como la existencia de paquipleuritis o adherencias pleurales en el receptor, que requieren un despegamiento cruento durante la cirugía. El empleo de CEC puede aumentar también el riesgo de sangrado ⁽³²¹⁾. La persistencia de sangrado puede provocar problemas de restricción pulmonar por ocupación pleural, consumo de hemoderivados con el riesgo de politrasfusión y alteraciones hemodinámicas.

3) Derrame pleural: en general es común después del trasplante pulmonar y no tiene mayor trascendencia; suele ser un exudado y en ocasiones es recurrente ⁽³²²⁾. Se han postulado como mecanismos una mayor permeabilidad capilar y la disrupción de los drenajes linfáticos pulmonares. Del mismo modo, el derrame pleural recidivante puede ser la manifestación inicial de un rechazo. El tratamiento consiste en el mantenimiento de los drenajes pleurales hasta que presenten un débito menor a 100 cc diarios.

4) Empiema: es una complicación infrecuente (menos del 5%) ⁽³²³⁾, sin embargo, es una infección grave asociada a una importante mortalidad. La presencia de

dehiscencias de la anastomosis bronquial, las infecciones pulmonares y el mantenimiento prolongado de los tubos de drenaje favorecen su aparición. Su tratamiento consiste en el drenaje de la cavidad del empiema y antibioticoterapia dirigida.

11.1.8 Complicaciones derivadas de la técnica quirúrgica.

11.1.8. a- Complicaciones de la sutura bronquial y vasculares.

Las complicaciones de la sutura bronquial fueron la principal causa de mortalidad en el período previo al desarrollo clínico del trasplante pulmonar y el principal factor del retraso en su desarrollo. En la década de 1980 y primeros años de la de 1990 era una de las principales causas de morbilidad y numerosos trabajos ^(324, 325), permitieron comprender la patogenia, diagnosticar y clasificar las lesiones y aprender a realizar los tratamientos adecuados.

En el momento actual han disminuido enormemente las complicaciones bronquiales ⁽³²⁶⁻³³³⁾ debido a la mejor preservación, técnica quirúrgica y manejo postoperatorio de los pacientes. Las complicaciones que pueden desarrollarse pueden ser necróticas u obstructivas básicamente (tabla 14). Las necróticas son característicamente precoces con dehiscencia y aparición de fístulas. Las dehiscencias pequeñas con poca repercusión clínica pueden tratarse de forma conservadora con un drenaje torácico; sin embargo, si esta persiste o produce clínica con repercusión en el intercambio gaseoso (neumotórax, neumomediastino), o clínica infecciosa (mediastinitis, empiema) precisan reintervención quirúrgica ^(326, 330).

Las complicaciones obstructivas son principalmente estenosis, se diagnostican tempranamente con el uso de la espirometría, broncoscopio y las reconstrucciones radiológicas, y se tratan eficazmente mediante la utilización de dilataciones, láser y prótesis expansibles ⁽³²⁶⁾, lo que ha disminuido la importancia de dicha complicación y ha hecho que la mortalidad debida a problemas de cicatrización bronquial sea muy infrecuente.

Tabla 14: Clasificación de las complicaciones de la vía aérea ⁽³²⁶⁾.

1-Estenosis.	Estenosis anastomótica bronquial.
	Estenosis <50% del diámetro bronquial.
	Estenosis >50% del diámetro bronquial.
	Estenosis segmentaria no-anastomótica.
	Estenosis <50% del diámetro bronquial.
	Estenosis >50% del diámetro bronquial.
	Síndrome del bronquio intermediario.
2-Necrosis y dehiscencia.	Grado I: No escara ni necrosis.
	Grado II: escara mucosa sin necrosis de pared.
	Grado III: necrosis de pared bronquial <2cm de anastomosis.
	Grado IV: necrosis de pared bronquial >2cm de anastomosis.
3-Tejido de granulación exofítico.	Tejido de granulación exofítico.
	Tejido de granulación <50% del diámetro.
	Tejido de granulación >50% del diámetro.
4-Malacia.	Malacia difusa traqueobronquial.
	Malacia de la anastomosis (1 cm proximal o distal).
5-Infección.	Infección de la anastomosis.
	Infecciones no anastomóticas.
6-Fístula.	Fístula Bronco-pleural.
	Fístula Bronco-mediastínica.
	Fístula Bronco-vascular

Las estenosis bronquiales fuera de la sutura ⁽³³⁴⁾ constituyen una complicación poco frecuente, cuya causa puede ser la mala vascularización bronquial, que se presenta preferentemente en el bronquio intermediario y que hay que diagnosticar tempranamente si se quiere evitar el cierre de la luz bronquial.

Las principales complicaciones de las anastomosis vasculares son: trombosis y estenosis de venas pulmonares o arterias pulmonares ⁽³²⁶⁾. El diagnóstico requiere ecocardiografía transesofágica o angiografía, y requiere una actuación urgente con reintervención quirúrgica para resolver el problema técnico en caso de ser venosa, en

el caso de las arterias pulmonares dilatación neumática o reintervención. En ocasiones, hay que recurrir a la lobectomía o al retrasplante.

11.1.8. b- Alteraciones de la herida quirúrgica:

La dehiscencia esternal o de la toracotomía es poco frecuente ^(326, 335), puede generar molestias persistentes o incluso afectar a la mecánica respiratoria siendo precisa una reintervención con nueva fijación.

11.1.8. c- Lesiones neurológicas:

La incidencia de la parálisis diafragmática, secundaria a la lesión iatrógena del nervio frénico, esta entre el 3 y el 9% en diferentes series ^(336, 337). Esto puede provocar un retraso en la extubación y la recuperación del paciente. Es más frecuente en el trasplante cardio-pulmonar que en el unipulmonar ⁽³³⁶⁾.

Durante la disección hiliar a nivel del cayado aórtico puede lesionarse el recurrente laríngeo, generando una parálisis de cuerda vocal ipsilateral ⁽³³⁸⁾.

11.2- Complicaciones Tardías.

11.2.1- Rechazo Crónico.

La alta incidencia de rechazo crónico, presente como síndrome de bronquiolitis obliterante, es el factor determinante de la supervivencia del receptor de un trasplante pulmonar a largo plazo. El 40% de los receptores presenta este síndrome a los 5 años, aumentando su prevalencia con el paso del tiempo ⁽⁵⁴⁾.

El rechazo crónico se clasifica patológicamente en rechazo vascular o de la vía aérea ⁽²⁷⁷⁾. El rechazo crónico vascular, el menos común, es una forma de aterosclerosis que se desarrolla en la vasculatura pulmonar. El crónico de la vía aérea, el más frecuente, se identifica histológicamente por la presencia de bronquiolitis obliterante ⁽³¹³⁾.

El BOS es un diagnóstico clínico que describe una pérdida de función pulmonar progresiva con características obstructivas, siempre que se ha descartado la presencia

de rechazo agudo, infección y obstrucción de la vía respiratoria. Habitualmente se utiliza el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV1) para cuantificar esta caída ^(280, 313). La clínica refleja una pérdida de la función pulmonar con disnea progresiva, tos no productiva, en las fases precoces; el desarrollo de bronquiectasias, en las fases tardías, condiciona la colonización y posterior infección. Aunque la radiografía puede ser normal, la TAC demuestra la presencia de bronquiectasias, el atrapamiento aéreo, la pérdida de vascularización periférica, y posibles áreas con patrón de vidrio deslustrado ^(280, 313).

La International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) revisó la clasificación del rechazo en el año 2007 (tabla 12). Cuando un paciente presenta signos clínicos del BOS, el proceso fibroproliferativo endobronquial suele estar desarrollado y por tanto la función perdida puede ser irrecuperable. Durante años se ha relacionado el desarrollo de BOS con mecanismos inmunológicos ⁽²⁷⁸⁻²⁸⁰⁾ exclusivamente, sin embargo, se ha demostrado que otros factores como la broncoaspiración en procesos de reflujo gástrico ^(339, 340) pueden favorecer su desarrollo. El BOS sería el proceso de reparación del daño producido en el pulmón por trastornos inmunológicos (rechazos clínicos o subclínicos) favorecidos o provocados, en ocasiones, por mecanismos no inmunológicos. Esto indicaría que posiblemente diversos procesos inflamatorios facilitan alteraciones en el proceso inmunológico que participarían en el desarrollo del BOS. Los factores relacionados, demostrados en diferente medida, con el desarrollo del BOS son: el rechazo agudo, la DPI, la infección por CMV, las infecciones recurrentes no-CMV, la bronquiolitis linfocítica, la discordancia HLA donante-receptor o la isquemia de la vía aérea ^(278-280, 287, 312, 313, 339, 340).

El hallazgo de bronquiolitis linfocítica en las biopsias es otro factor que debiéramos tratar como rechazo o al menos con corticoides inhalados por su significativa relación en el desarrollo del BOS. La inducción reduce el número de rechazos, por lo que es posible que disminuya o retrase el desarrollo de la BOS.

Las dudas sobre la etiología y el desconocimiento actual de la patogenia del BOS explican que la respuesta al tratamiento no sea frecuentemente la esperada. El tratamiento se basa en diversas estrategias, sin protocolos claramente establecidos, que consisten en cambios en la medicación inmunosupresora, ciclosporina inhalada, fotoféresis, etc. El pobre pronóstico y la escasa respuesta a las medidas, provocan que el retrasplante sea una de las opciones terapéuticas en el BOS ⁽³¹³⁾.

11.2.2- Desarrollo de neoplasias.

Se sabe que los pacientes sometidos a un trasplante de órgano sólido presentan una prevalencia mayor de neoplasias que la población general ^(341, 342). Esto es aún mayor en los sometidos a trasplante de pulmón, incluso comparado con otros tipos de trasplante ^(343, 344).

Las neoplasias más frecuentes en los receptores son los trastornos linfoproliferativos (en los 2 primeros años) y los cánceres de piel (más allá de los 2 años) ^(343, 344).

Los trastornos linfoproliferativos en el postoperatorio del trasplante de pulmón incluyen un gran espectro histológico que va desde la hiperplasia policlonal hasta el linfoma ⁽³⁴⁵⁾. La incidencia varía según las diferentes comunicaciones pero está entre un 2% y un 8% ^(346, 347). Generalmente involucra el tórax y en un alto porcentaje el injerto ^(346, 348). También se pueden manifestar en la piel, tracto gastrointestinal, vía aérea, etc ^(349, 350). La patogénesis de estos trastornos linfoproliferativos incluye la reactivación del virus de Epstein-Barr (VEB), y generalmente incluye células de estirpe B aunque también se presentan linfomas T ^(351, 352).

11.2.3- Toxicidad farmacológica.

Aunque las complicaciones secundarias a la toxicidad farmacológica se pueden presentar tanto en el postoperatorio inmediato como en el tardío, son más frecuentes en este último. A continuación se describen los fármacos inmunosupresores con su mecanismo de acción y sus complicaciones más frecuentes ^(48, 87, 260, 353).

Ciclosporina: Inhibidor calcineurínico que actúa suprimiendo la activación de los linfocitos T al inhibir la producción y liberación de citoquinas. Sus efectos secundarios principales son: nefrotoxicidad, hipertricosis, hepatotoxicidad, fatiga, trastornos gastrointestinales, hipertensión arterial (HTA), temblor, tumores linfoproliferativos e hiperplasia gingival.

Tacrolimus: inhibidor calcineurínico. Sus efectos secundarios principales son: HTA, taquicardia, trastornos gastrointestinales, nefrotoxicidad, leucopenia, dislipemia, diabetes.

Azatioprina: inhibidor de la síntesis de purinas, interfiere en la síntesis de ADN y ARN, inhibiendo la diferenciación y proliferación de los linfocitos T y B. Los efectos

secundarios principales de la aziatropina son: mielosupresión con las consiguientes citopenias, aumento del riesgo de neoplasias e infecciones, hepatotoxicidad, náuseas y vómitos.

Micofenolato mofetil: inhibe la síntesis de purinas, en los linfocitos T y B, interfiriendo con su diferenciación y proliferación. Como efectos secundarios presenta: Diarrea, gastritis, anorexia, elevación de la fosfatasa alcalina, leucopenia.

Daclizumab y Basiliximab: anticuerpos monoclonales que se unen a los receptores de interleuquina-2 y limitan la proliferación de linfocitos-T. Las principales reacciones adversas están relacionadas con manifestaciones de hipersensibilidad.

Prednisona: Antiinflamatorio esteroideo, inhibe la síntesis de interleuquina-2 y 6, bloquea la función fagocítica, reduce la expresión de moléculas de adhesión e induce apoptosis en los linfocitos. Sus efectos secundarios son comunes a todos los esteroides incluyendo: Síndrome de Cushing, HTA, diabetes, acné, retención hidrosalina, atrofia suprarrenal, osteoporosis, necrosis ósea, retraso en la cicatrización, miopatía, amenorrea.

Merecen especial mención como efectos secundarios de la medicación inmunosupresora:

- Hipertensión arterial: la mayoría de los pacientes tratados con ciclosporina o tacrolimus desarrollan hipertensión. Los fármacos de elección para el tratamiento son los antagonistas del calcio y los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina. Dentro de los primeros, el diltiazem tiene especial interés porque aumenta en forma significativa las concentraciones de ciclosporina de modo que se puede reducir la dosis de aquella y reducir su nefrotoxicidad.

-Osteoporosis: se desarrolla principalmente durante los primeros 6 meses postrasplante y está asociada con la administración de esteroides. Los inhibidores de la calcineurina también han sido reconocidos como factor potenciador en la génesis de la osteoporosis. El tratamiento es con calcio y vitamina D y en los casos con osteoporosis bien documentada con bifosfonatos.

-Cataratas: son un efecto secundario de los corticoides.

-Hipercolesterolemia: parece estar en relación con los corticoides y el estado previo del paciente. Se recomienda usar estatinas.

-Insuficiencia renal: puede ser como resultado del uso de la ciclosporina y en menos medida por el de tacrolimus. La severidad varía con cada paciente. En general, responden a reducciones en la dosis de ciclosporina o tacrolimus.

-Complicaciones neuromusculares: aproximadamente un 25 a 30% de los pacientes trasplantados presentan complicaciones neuromusculares como cefalea, compromiso de conciencia, convulsiones, accidente cerebrovascular, neuropatía periférica y miopatía. Se describe una leucoencefalopatía posterior manifestada por cefalea, temblor, compromiso de conciencia, convulsiones y ceguera cortical. El diagnóstico se obtiene con una RNM cerebral y generalmente responden a una suspensión transitoria de los inhibidores de la calcineurina y luego reinicio a dosis menor.

12- JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO.

El trasplante de pulmón se ha consolidado como una opción terapéutica para los pacientes con enfermedad respiratoria en estadio terminal. Sin embargo, los progresos en TP han sido más lentos que en el resto de los trasplantes de órganos sólidos, debido a:

- 1) La gran fragilidad del pulmón, que hace que cualquier modificación estructural en el alvéolo pueda llevar a una disfunción significativa. La fuente clásica para la obtención de pulmones para trasplante es el donante en muerte encefálica. Este tipo de donante es aquél que permanece en una Unidad de Cuidados Intensivos (UCI), sometido a ventilación mecánica y otras medidas de soporte vital. La VM en sí misma presenta efectos deletéreos en cuanto a la viabilidad del órgano, siendo posible obtener sólo entre un 15-20 % de los pulmones de los potenciales donantes. Esta pérdida de órganos potencialmente válidos para el trasplante deriva de la alta tasa de infección asociada a la VM y de las lesiones producidas por la utilización de volúmenes circulantes altos (barotrauma), o excesivamente bajos (atelectrauma). En la figura 27 se aprecia la relación entre los órganos ofertados y los utilizados a lo largo del año 2008.

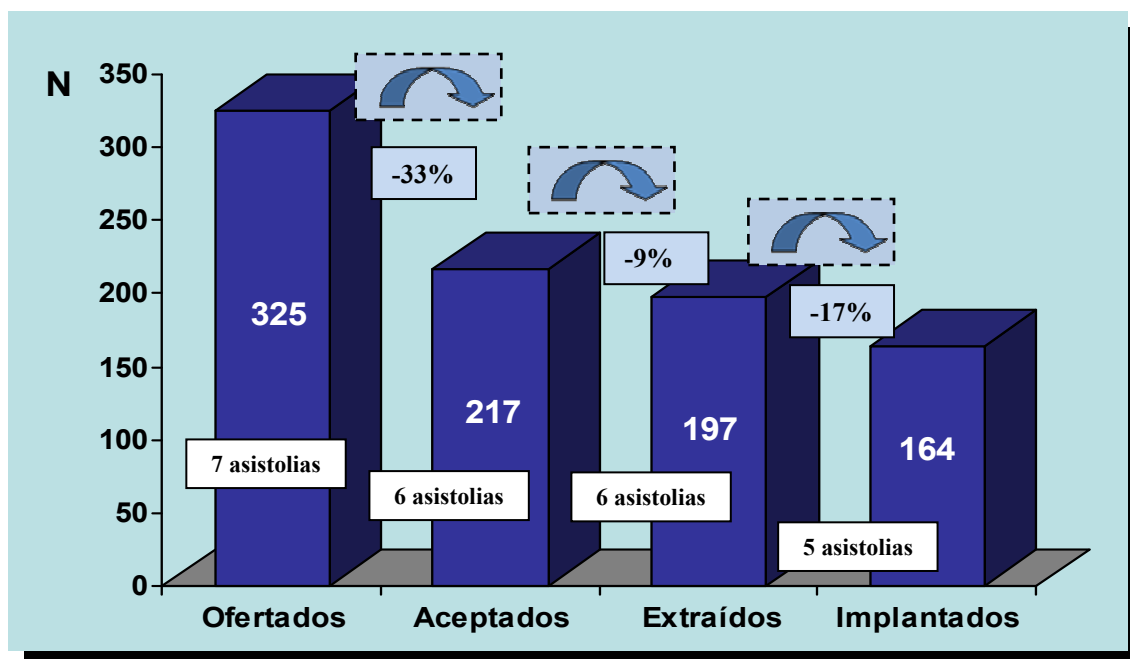


Figura 27: Frecuencia de utilización de pulmones potencialmente válidos para el trasplante a lo largo del año 2008 en toda España (fuente ONT).

- 2) No existe otra alternativa clínica para la supervivencia del receptor del TP que la inmediata función del órgano trasplantado. La mortalidad en lista de espera, siendo un órgano escaso y con una indicación de tratamiento del que depende la vida del receptor; es proporcionalmente elevada, y los tiempos de espera altos en comparación con otros tipos de trasplante (figura 28 y tabla 15).

Tabla 15: Tiempos de espera para trasplante de pulmón en relación al grupo sanguíneo, en España en 2008. (Fuente ONT)

ESTADOS	Pacientes en lista	Media (DE)	Mediana (RIC)
O	72	302 (235)	237 (135-455)
A	92	145 (148)	97 (43-208)
B	7	219 (207)	169 (79-350)
AB	3	120 (74)	86 (68-205)
TOTAL	174	213 (204)	162 (63-288)

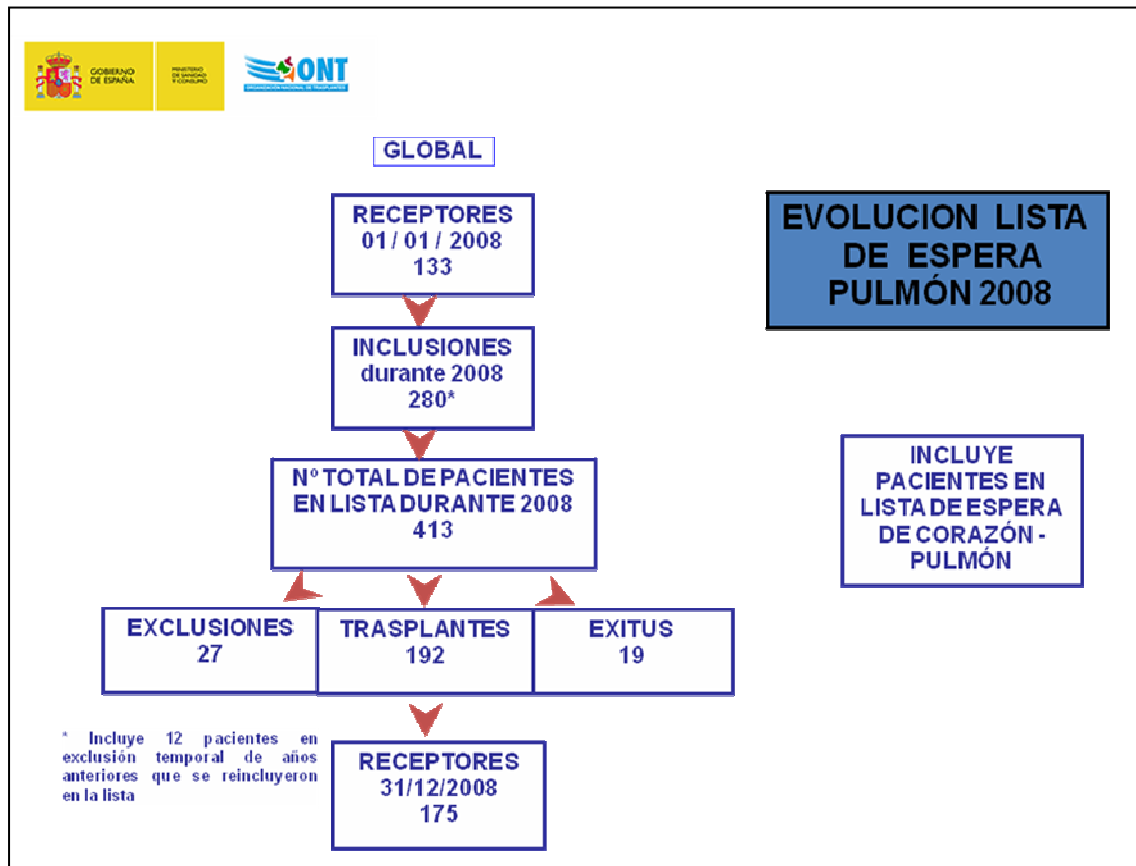


Figura 28: Evolución de la lista de espera para trasplante de pulmón en España a lo largo de 2008. (Fuente ONT)

- 3) El pulmón trasplantado tiene seccionadas vías nutricias y de depuración, lo que lo hace más susceptible al daño por isquemia y al edema tras la implantación.
- 4) El pulmón es el único órgano trasplantable con apertura al exterior, lo que lo hace más proclive a las agresiones externas de tipo irritativo o infeccioso.

El primer TP en humanos se realizó en 1963 en la Universidad de Mississippi. Desde entonces se han realizado multitud de TP y hoy es una terapia consolidada.

En un intento de incrementar el número de órganos disponibles para trasplante pulmonar, se comenzó con un programa de obtención de pulmones de donantes en

parada cardiaca, en el que el Hospital Clínico Universitario San Carlos de Madrid, es pionero a nivel mundial.

En la experiencia clínica estos pulmones son al menos de similar calidad que los de donante en muerte encefálica. El objetivo del presente estudio es analizar los datos hasta ahora existentes y validar la utilización del pulmón obtenido de donantes en asistolia.

13- HIPÓTESIS DEL ESTUDIO.

Los pulmones de donantes **a corazón parado, en asistolia o tras la muerte cardiaca** han demostrado buenos resultados en los estudios descriptivos realizados hasta el momento.

Uno de los teóricos problemas asociados a este tipo de donantes es el aumento del tiempo de isquemia debido al proceso de donación en si mismo; esto podría repercutir en la aparición de diferentes complicaciones como hemos visto previamente; aunque la relación causal en los diferentes estudios no ha quedado probada de manera definitiva.

14- OBJETIVOS DEL ESTUDIO.

1. Describir el procedimiento de preservación del pulmón del donante en parada cardíaca, como alternativa para la obtención de órganos útiles para el trasplante, mediante los siguientes *objetivos específicos*:
 - Definir el perfil del donante pulmonar óptimo a corazón parado.
 - Analizar las razones por las que se *pierden* pulmones potencialmente válidos para trasplante, no llegando a ser trasplantados.
 - Analizar la capacidad de intercambio gaseoso antes de extraer el órgano del donante.
 - La frecuencia de infección pre-trasplante.
2. Evaluar la viabilidad de los pulmones de donante a corazón parado como una fuente válida para el transplante de pulmón, mediante la incidencia de complicaciones médicas y quirúrgicas y los posibles factores del donante, receptor y del proceso de validación y trasplante pulmonar asociados a esta complicación. Se han fijado como *objetivos específicos*:
 - La tasa de aparición de complicaciones médicas y quirúrgicas, en los 30 días inmediatos al trasplante de pulmón.
 - La frecuencia de infección (bacteriana, fúngica y viral) en el receptor en los 30 primeros días tras el transplante.
 - La incidencia de lesión por isquemia - reperusión. y valorar los posibles factores de riesgo de esta lesión en el receptor y en el donante.
 - Analizar la incidencia, el tipo y el grado de rechazo del órgano y valorar los posibles factores de riesgo de esta lesión en el receptor.
 - La necesidad de retrasplante en las primeras 72 hs.
3. Evaluar la influencia de los diferentes tiempos del proceso de donación en el desarrollo de complicaciones en el postoperatorio inmediato y la supervivencia.

15- MATERIAL Y MÉTODOS.

15.1- DISEÑO.

Cohorte histórica de donantes a corazón parado y receptores de trasplante de pulmón con recogida y registro de la información de forma prospectiva.

15.2- PERIODO Y ÁMBITO.

Desde el mes de Enero de 2002 hasta Diciembre del 2008 todos los donantes *a corazón parado, en asistolia o tras la muerte cardiaca* del Hospital Clínico San Carlos de Madrid y pacientes trasplantados en el Hospital Universitario Puerta de Hierro y Marques de Valdecilla de Santander.

15.3- POBLACIÓN DE ESTUDIO.

Donantes tras la muerte cardiaca como posibles donantes de pulmón y receptores de trasplante de pulmón de estos donantes.

15.4- SUJETOS DE ESTUDIO.

Todos los donantes *a corazón parado, en asistolia o tras la muerte cardiaca* en los que se realizó evaluación como posibles donantes pulmonares, validación y extracción del pulmón en el Hospital Clínico San Carlos de Madrid y los pacientes trasplantados de este tipo de donantes en el Hospital Universitario Puerta de Hierro y Marques de Valdecilla desde el mes de Enero de 2002 hasta Diciembre del 2008.

15.5- CRITERIOS DE INCLUSIÓN.

Todos los donantes a corazón parado de algún órgano y/o tejido, durante el periodo de estudio, en el Hospital Clínico San Carlos, que se convirtieron en donantes reales (aquellos en los que los órganos y/o tejidos son ofertados a la ONT como válidos para el implante en un receptor).

Todos los receptores de pulmón de donantes a corazón parado en el periodo de estudio (ningún receptor ha sido excluido).

15.6- CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.

Donantes a corazón parado o en asistolia, durante el periodo de estudio, en los que sus órganos y/o tejidos fueron desestimados para la donación.

15.7- SELECCIÓN MUESTRAL.

La selección de los pacientes se realizó de manera consecutiva. Los episodios fueron recogidos de forma prospectiva en un cuestionario informatizado y con variables definidas, en el que se obtuvieron datos epidemiológicos, clínicos, microbiológicos, analíticos, espirométricos y terapéuticos.

15.8- TAMAÑO MUESTRAL.

Durante el periodo de estudio se obtuvieron 331 donantes en asistolia con 32 donantes pulmonares, y 33 receptores de trasplante de pulmón de este tipo de donantes.

15.9- VARIABLES Y DEFINICIONES.

Los factores relacionados con la validación del donante y el pulmón de donantes a corazón parado estudiados fueron:

15.9.1- Variables del Donante:

15.9.1.a- Variables epidemiológicas del donante:

- Edad: edad del donante en la fecha en que se realizó la donación.
- Sexo: variable cualitativa, varón o mujer.
- Grupo sanguíneo: variable cualitativa nominal. A, B, AB y O.

15.9.1.b- Variables clínicas del donante:

- Hipertensión: variable cualitativa dicotómica (si/no). Viene definida por el diagnóstico de HTA por los médicos habituales del donante, recogida durante la entrevista familiar durante el proceso de donación. El diagnóstico de HTA se

establece tras la comprobación de los valores de presión arterial (cifras ≥ 140 mmHg sistólicas o ≥ 90 mmHg diastólicas o ambas) en dos o más medidas tomadas en cada una de dos o más ocasiones separadas varias semanas ^(354, 355).

- Cardiopatía isquémica (CI): variable cualitativa dicotómica (si/no). Viene definida por el diagnóstico de CI por los médicos habituales del donante, recogida durante la entrevista familiar durante el proceso de donación. Se define como el grupo de síndromes provocados por isquemia de miocardio, (varios modos de expresión de la ateromatosis de las arterias miocárdicas), que incluye síndrome coronario agudo con y sin elevación del ST, muerte súbita de origen cardíaco, arritmias e insuficiencia cardíaca ^(356, 357).
- Tabaquismo: variable cualitativa dicotómica (si/no). Afirmativo en el caso que la historia clínica del donante registrase dicha variable. Al ser todos donantes óptimos, en el caso de ser afirmativo el valor se considera <20 paquetes /año ⁽³⁵⁸⁾.
- Dislipemia (DL): variable cualitativa dicotómica (si/no). Viene definida por el diagnóstico de DL por los médicos habituales del donante, recogida durante la entrevista familiar durante el proceso de donación. La dislipemia es una alteración genética o adquirida de la síntesis o degradación de las lipoproteínas que conduce a un aumento del colesterol total, de los triglicéridos o de ambos a la vez ^(359, 360).
- Diabetes Mellitus (DM): variable cualitativa dicotómica (si/no). Viene definida por el diagnóstico de DM (glucemia basal ≥ 126 en 2 ocasiones, glucemia basal ≥ 200 con síntomas) por los médicos habituales del donante, recogida durante la entrevista familiar durante el proceso de donación ⁽³⁶¹⁾.
- Bebedor: variable cualitativa dicotómica (si/no). Se define como aquellos donantes que consumían más de 40 gramos de alcohol al día en el caso de los hombres y 24 gramos en el de la mujer (teniendo en cuenta que un vaso de vino de 100 ml contiene 8 gramos, uno de cerveza de 200 ml contiene 8 gramos, una copa de licor de 50 ml contiene 16 gramos y una de vermut de 100 ml contiene 16 gramos).

- Ex fumador: variable cualitativa dicotómica (si/no). Se define como aquellos donantes que en algún momento de su vida habían sido fumadores.
- Causa de muerte: variable cualitativa nominal. Causa de muerte probable recogida durante el proceso de donación.

Se consideran:

- 1- Muerte súbita atribuida a cardiopatía isquémica o arritmia maligna.
 - 2- Politraumatizado sin traumatismo craneoencefálico (TCE).
 - 3- TCE por accidente de tráfico.
 - 4- TCE no relacionado con accidente tráfico.
 - 5- Tromboembolismo pulmonar (TEP).
 - 6- Autolisis.
 - 7- Electrocución.
 - 8- Sobredosis por fármacos o sustancias tóxicas.
 - 9- Problemas respiratorios agudos (Broncoespasmo, atragantamiento).
 - 10- Accidente cerebrovascular agudo.
 - 11- Intoxicación por gases.
 - 12- Crisis comicial.
 - 13- Shock hemorrágico.
- Tipo de donante: variable cualitativa dicotómica, I o II según la clasificación de Maastricht ⁽²⁸⁾.

15.9.1.c- Variables infecciosas en el donante:

- Determinaciones serológicas de: Sífilis por técnica RPR, Citomegalovirus por ELISA, Virus de Epstein Barr por técnica de ELISA, Virus T-linfotrópico humano por técnica de ELISA (en donante de riesgo valoración de serología y reacción en cadena de la polimerasa específica), Virus de la Hepatitis C por ELISA, Virus de la Hepatitis B por ELISA, Virus de la inmunodeficiencia humana por ELISA, Virus de herpes simple por técnicas de Fijación de complemento y ELISA, Brucella por técnicas de Rosa de Bengala, aglutinación y anticuerpos totales y toxoplasmosis por ELISA. Todos los resultados han sido sujetos a la interpretación de los Servicios de Microbiología y el

coordinador de trasplantes de cada hospital participante. Todas expresadas como variables dicotómicas, con resultado positivo o negativo ⁽³⁶²⁾.

- Cultivos bacterianos y fúngicos, en medios de cultivo específicos (agar chocolate y sangre), de los pulmones del donante. Expresado como variable nominal con tres categorías, positivo, negativo y no realizado ⁽³⁶²⁾.

15.9.1.d- Variables sobre detección de tóxicos en el donante:

- Determinación de tóxicos en orina (anfetaminas, cannabis, cocaína, opiáceos) y en sangre (alcohol) por el servicio de farmacología clínica del HCSC según el método de inmunofluorescencia y expresados los resultados como positivos o negativos.

15.9.1.e- Variables sobre el tipo de extracción en el proceso de donación:

- Tipo de extracción de órganos: variable cualitativa nominal. Incluye las diferentes categorías:
 - Solo tejidos; definido como extracción de tejidos óseos, oculares y/o conectivos.
 - Solo renal; definido como extracción únicamente de uno o ambos riñones.
 - Solo multiorgánica; definido como extracción de uno o ambos riñones y/o pulmones y/o hígado y/o páncreas (Al menos de 2 órganos diferentes).
 - Multiorgánica y tejidos; definido como extracción de tejidos y extracción multiorgánica.
 - Pulmonar y tejidos; definido como extracción de tejidos y extracción de uno o ambos pulmones.
 - Renal y tejidos; definido como extracción de tejidos y extracción de uno o ambos riñones.

15.9.1.f- Variables relacionadas con el tipo de donante:

- Tipo de donante pulmonar: variable cualitativa nominal que incluye los diferentes tipos de donantes, no incluido, excluido, perdido y real.

- Donante pulmonar no incluido: es aquel desestimado como potencial donante de pulmón por edad o tiempo de isquemia caliente o tiempo de asistolia (mayor a 120 minutos o mayor a 10 minutos respectivamente).
- Donante pulmonar excluido: es aquel que se excluye como potencial donante de pulmón por:
 1. Una radiografía de tórax anormal (infiltrado radiológico o atelectasia).
 2. La presencia de sangre en el tubo orotraqueal o la mala colocación de este.
 3. Porque no se había iniciado el programa de pulmón en esas fechas.
 4. Los antecedentes personales del donante recogidos durante la entrevista con la familia en la historia clínica (tabaquismo mayor a 20 paquetes/año, enfermedades pulmonares previas, sospecha o confirmación de enfermedades infectocontagiosas, sospecha o confirmación de neoplasia, antecedentes de cirugía cardiopulmonar).
 5. Sospecha de broncoaspiración: presencia de contenido gastrointestinal en el tubo endotraqueal, o sospecha clínica.
 6. Sospecha clínica de tromboembolismo pulmonar reflejada en la historia clínica realizada a la familia.
 7. Tamaño pulmonar, características antropométricas del donante.
 8. La presencia de trauma torácico a la exploración física durante la valoración del donante.
 9. De causa desconocida: aquel en el que no se ha podido identificar una causa y ha sido excluido.
- Donante pulmonar perdido: es aquel que no se convierte en donante debido a:
 1. Gasometría no apropiada: diferencia entre arteria pulmonar y venas pulmonares menor a 300 mmHg de PO₂.
 2. Afectación macroscópica en la visualización del pulmón (contusiones, desgarros, aspecto, coloración inapropiada).
 3. Negativa familiar a la donación de pulmón.
 4. Negativa judicial a la donación de pulmón.
 5. Problemas logísticos durante la donación por imposibilidad de localización de parte del equipo de donación.
 6. Tiempo de preservación superior a 240 minutos.

7. No receptor histocompatible para el donante.
8. Técnica: dificultad técnica en la extracción del pulmón.
9. Mala perfusión de órganos tras el inicio de la circulación extracorpórea.
10. De causa desconocida: aquel en el que no se ha podido identificar una causa y se ha perdido.

- Donante pulmonar real: es aquel en el que al menos uno de sus pulmones es trasplantado.
- Posibles donantes de pulmón: son aquellos donantes de algún órgano (diferente del pulmón) y/o tejido. Incluye a los donantes no incluidos, los excluidos, los perdidos y los reales.
- Potenciales donantes de pulmón: son aquellos donantes en los que se realizaron maniobras de preservación. Incluye a los donantes perdidos, a los excluidos en los que se realizó preservación (corresponden a los donantes de la fase de experimentación previo al inicio de programa), y a los reales.

15.9.1.g- Tiempos del proceso de donación del donante:

- Tiempo de parada cardiorrespiratoria (PCR) o asistolia, definido como el tiempo desde que se produce la parada cardíaca hasta el inicio de las maniobras de reanimación. Variable cuantitativa continua, expresada en minutos.
- Tiempo de resucitación cardiopulmonar (RCP), definido como el tiempo desde el inicio de las maniobras de reanimación hasta la entrada en bomba o by pass. Variable cuantitativa continua, expresada en minutos.
- Tiempo de isquemia caliente, definido como el tiempo desde que se produce la parada hasta la entrada en bomba o by pass. Variable cuantitativa continua, expresada en minutos.
- Tiempo de preservación, definido como el tiempo desde que se colocan los tubos de tórax y se instila líquido de preservación hasta que se produce la extracción del órgano. Variable cuantitativa continua, expresada en minutos.

- Tiempo de isquemia fría definido como el tiempo desde que se produce la extracción de los pulmones hasta que se produce la implantación del órgano. Hay que tener en cuenta que en el caso de los trasplantes bipulmonares, cada pulmón presenta un tiempo de isquemia fría. Variable cuantitativa continua, expresada en minutos.
- Tiempo de isquemia total, definido como el tiempo desde que se produce la parada cardiaca hasta la implantación del órgano en el receptor. Hay que tener en cuenta que en el caso de los trasplantes bipulmonares, cada pulmón presenta un tiempo de isquemia total. Variable cuantitativa continua, expresada en minutos.
- Tiempo de isquemia fría máximo definido como el tiempo de isquemia fría más elevado entre los reflejados para un donante. Variable cuantitativa continua, expresada en minutos. En los trasplantes bipulmonares se presentan dos tiempos de isquemia fría, uno para cada pulmón, en este caso, el tiempo de isquemia fría máximo será el del segundo implante, ya que es el tiempo más prolongado. En el caso de los unipulmonares, al realizarse solo un implante, el tiempo de isquemia fría máximo corresponde al del implante.
- Tiempo de isquemia total máximo definido como el tiempo de isquemia total más elevado entre los reflejados para un donante. Variable cuantitativa continua, expresada en minutos. En los trasplantes bipulmonares se presentan dos tiempos de isquemia total, uno para cada pulmón, en este caso, el tiempo de isquemia total máximo será el del segundo implante, ya que es el tiempo más prolongado. En el caso de los unipulmonares, al realizarse solo un implante, el tiempo de isquemia total máximo corresponde al del implante.

15.9.2- Variables del pulmón:

15.9.2.a- Variables epidemiológicas del pulmón:

- Sexo: variable cualitativa, varón o mujer.
- Grupo sanguíneo: variable cualitativa nominal. A, B, AB y O.

15.9.2.b- Variables y definición de los tipos de pulmones en donación:

- Tipo de pulmones: variable cualitativa nominal que incluye los diferentes tipos de pulmones; excluido, perdido, donado, trasplantado y no utilizado.
- Pulmón excluido, variable cualitativa nominal, es aquel que se excluye como potencial pulmón para la donación por los mismos criterios definidos en el donante excluido (apartado 15.9.1.f Material y Métodos).
- Pulmón perdido es aquel que no se convierte en potencial pulmón para la donación debido los mismos criterios definidos en el donante perdido (apartado 15.9.1.f Material y Métodos).
- Pulmón donado es aquel que llega a ser considerado óptimo para ser trasplantado.
- Pulmón trasplantado es aquel que llega a ser implantado.
- Pulmón no utilizado es aquel que no llega a ser trasplantado por decisión del equipo quirúrgico trasplantador, cumpliendo todos los requisitos para serlo.
- Tipo de pulmón no utilizado: variable cualitativa nominal definida como izquierdo o derecho.

15.9.2.c- Variables gasométricas de los pulmones:

- Presión parcial de Oxígeno (PO₂) en arteria pulmonar: variable cuantitativa continua, se expresa en mmHg y se corrige con la temperatura que presenta la sangre en ese momento.
- Presión parcial de dióxido de Carbono (PCO₂) en arteria pulmonar: variable cuantitativa continua, se expresa en mmHg y se corrige con la temperatura que presenta la sangre en ese momento.

- Presiones parciales de Oxígeno (PO₂) en venas pulmonares o aurícula izquierda: variable cuantitativa continua, se expresa en mmHg y se corrige con la temperatura que presenta la sangre en ese momento.
- Presiones parciales de dióxido de Carbono (PCO₂) en venas pulmonares o aurícula izquierda: variable cuantitativa continua, se expresa en mmHg y se corrige con la temperatura que presenta la sangre en ese momento.
- Presión parcial de Oxígeno (PO₂) mínima en venas pulmonares o aurícula izquierda: variable cuantitativa continua, se expresa en mmHg. Esta variable implica la menor PO₂ identificada de las cuatro PO₂ de las correspondientes venas pulmonares en el trasplante bipulmonar y la menor PO₂ de las dos venas pulmonares correspondientes al unipulmonar.
- Presión parcial de dióxido de Carbono (PCO₂) mínima en venas pulmonares o aurícula izquierda: variable cuantitativa continua, se expresa en mmHg. Esta variable implica la menor PCO₂ identificada de las cuatro PCO₂ de las correspondientes venas pulmonares en el trasplante bipulmonar y la menor PCO₂ de las dos venas pulmonares correspondientes al unipulmonar.
- Diferencia de PaO₂ entre arteria pulmonar y venas pulmonares o aurícula izquierda adecuada: variable cualitativa dicotómica (sí/no), se considera adecuada cuando es mayor a 300 mmHg.

15.9.2.d- Tiempos del proceso de donación de los pulmones:

- Tiempo de parada cardiorrespiratoria o asistolia, de resucitación cardiopulmonar, de isquemia caliente, de preservación, de isquemia fría, de isquemia total, de isquemia fría máxima y de isquemia total máxima; todos los tiempos se definen de la misma forma que se ha explicado en la definición de las variables del donante (apartado 9.1.7 Material y Métodos).

15.9.2.e- Variables del proceso de extracción y preservación:

- Líquido de preservación: variable cualitativa nominal. Se establecen 3 tipos de solución de preservación utilizada: Eurocollins®, Perfadex®, u otros.

15.9.3- Variables del receptor:

15.9.3.a- Epidemiológicos del receptor:

- Edad: edad del donante en la fecha en que se realizó la donación.
- Sexo: variable cualitativa, varón o mujer.
- Grupo sanguíneo: variable cualitativa nominal. A, B, AB y O.

15.9.3.b- Infecciosos del receptor previo al trasplante:

- Determinaciones serológicas de: Sífilis por la técnica de RPR, VEB por técnica ELISA, CMV por ELISA, VHS por técnica ELISA, VHC por técnica ELISA, VHB por técnica ELISA, HIV por técnica ELISA, virus varicela Zoster (VVZ) y toxoplasmosis por técnica ELISA. Todos los resultados han sido sujetos a la interpretación de los Servicios de Microbiología de cada hospital participante. Todas las determinaciones se expresan como variables dicotómicas, con resultado positivo o negativo ⁽³⁶³⁾.

15.9.3.c- Variables clínicas y terapéuticas del receptor previo al trasplante:

- Hipertensión arterial: variable cualitativa dicotómica (si/no). Viene definida por el diagnóstico de HTA por los médicos habituales del receptor. Los criterios diagnósticos de HTA se han revisado en el apartado 15.9.1.b del donante ^(354, 355).
- Cardiopatía isquémica: variable cualitativa dicotómica (si/no). Viene definida por el diagnóstico de CI por los médicos habituales del receptor. Los criterios diagnósticos de CI se han revisado en el apartado 15.9.1.b del donante ^(356, 357).

- Dislipemia: variable cualitativa dicotómica (si/no). Viene definida por el diagnóstico de DL por los médicos habituales del receptor. Los criterios diagnósticos de DL se han revisado en el apartado 15.9.1.b del donante ⁽³⁵⁹⁾.
- Diabetes Mellitus: variable cualitativa dicotómica (si/no). Viene definida por el diagnóstico de DM por los médicos habituales del receptor. Los criterios diagnósticos de DM se han revisado en el apartado 15.9.1.b del donante ⁽³⁶¹⁾.
- Ex fumador: variable cualitativa dicotómica (si/no). Se define como aquellos receptores que en algún momento de su vida habían sido fumadores.
- Osteoporosis: variable cualitativa dicotómica (si/no). Afirmativo en el caso de presentar un valor de densidad de masa ósea inferior a -2,5 desviaciones estándar en la escala T en el estudio preoperatorio del receptor ^(364, 365).
- Cirugía torácica previa: variable cualitativa dicotómica (si/no). Se define como aquellos receptores que presentan algún tipo de cirugía torácica previa al trasplante.
- Cirugía previa: variable cualitativa dicotómica (si/no). Se define como aquellos receptores que presentan algún tipo de cirugía previa al trasplante.
- Otros antecedentes patológicos: definido como variable nominal. Incluye enfermedad de Crohn, espondilitis anquilopoyética, tuberculosis pulmonar, astrocitoma cerebral, alérgicos a los B-lactámicos, hiperparatiroidismo primario, déficit de alfa 1 antitripsina, déficit congénito de factor VII, ictus carotideo y enfermedad de Paget.
- Enfermedad causal: Enfermedad causa del trasplante pulmonar. Variable cualitativa nominal dividida en grupos: EPOC; fibrosis pulmonar; fibrosis quística y sarcoidosis.
- Presencia de hipertensión pulmonar: variable dicotómica cualitativa (si/no). Se define como la presencia en arteria pulmonar sistólica mayor a 35 mmHg, estimada por ecocardiografía o cateterización de la arteria pulmonar ^(63, 366).

- Grado de hipertensión pulmonar: variable cualitativa nominal. Engloba varias categorías: leve desde 36 hasta 40 mmHg, moderada desde 40 hasta 60 mmHg, severa > 60 mmHg.
- Situación hospitalaria: variable cualitativa nominal. Se define como la situación del paciente previa al trasplante. hospitalizado o ambulante.
- Situación funcional previa al trasplante: variable cualitativa nominal. Se define como: Clase funcional I (actividad habitual sin síntomas, no hay limitación de la actividad física), clase funcional II (el paciente tolera la actividad habitual, pero existe una ligera limitación de la actividad física, apareciendo disnea con esfuerzos intensos), clase funcional III (la actividad física que el paciente puede realizar es inferior a la habitual, está notablemente limitado por la disnea), clase funcional IV (el paciente tiene disnea al menor esfuerzo o en reposo, y es incapaz de realizar cualquier actividad física) ⁽³⁶⁷⁾.
- Corticoterapia: variable cualitativa nominal. Se define como aquellos receptores que recibieron corticoides previamente al trasplante. Se divide en diferentes categorías: no corticoterapia, inhalada, intravenosa y vía oral previa al trasplante.
- Tipo de corticoterapia vía oral o intravenosa: variable cualitativa nominal. Presenta diferentes categorías: metilprednisolona, deflazacort y prednisona.
- Tipo de corticoterapia inhalada: variable cualitativa nominal. Presenta diferentes categorías: budesonida, fluticasona y otros.
- Ventilación mecánica previa al trasplante: variable cualitativa dicotómica (si/no). Se define como aquellos receptores que necesitan soporte ventilatorio previo al trasplante.
- Tipo de ventilación mecánica: variable cualitativa nominal. Se divide en invasiva y/o no invasiva.

- Antibioticoterapia: variable cualitativa dicotómica (sí/no). Se define como aquellos receptores que reciben antibioticoterapia previamente al trasplante al menos durante 15 días.
- Tipo de antibioticoterapia: variable cualitativa nominal. Presenta diferentes categorías: inhalada, intravenosa y vía oral previa al trasplante.

15.9.3.d- Variables metodológicas en relación con el receptor y el trasplante:

- Tipo de trasplante pulmonar: variable cualitativa nominal. Consta de dos categorías, unipulmonar (derecho o izquierdo) y bipulmonar, en función del tipo de trasplante que se realiza.
- Hospitales trasplantadores: variable cualitativa nominal. Se definen 2 categorías Hospital Puerta de Hierro y Hospital Universitario Marqués de Valdecilla.
- Circulación extracorpórea: variable cualitativa dicotómica (sí/no). Se define como la necesidad de CEC en el receptor para la realización del trasplante.
- Reducción pulmonar: variable cualitativa dicotómica (sí/no). Se define como la necesidad reducción pulmonar en el receptor para la realización del trasplante.

15.9.3.e- Variables clínicas y terapéuticas del receptor posterior al trasplante:

- Tiempo de estancia hospitalaria: variable cuantitativa continua. Se contabiliza la estancia en días.
- Tiempo de estancia en Recuperación o UCI: variable cuantitativa continua. Se contabiliza la estancia en días.
- Necesidad de reingreso en UCI: variable cualitativa dicotómica (sí/no). Se define como la necesidad de reingreso del receptor.
- Necesidad de reintubación: variable cualitativa dicotómica (sí/no). Se define como la necesidad de intubación del receptor una vez extubado.

- Tiempo de estancia en Recuperación o UCI tras el reingreso: variable cuantitativa continua. Se contabiliza la estancia en días.
 - Tiempo de estancia hospitalaria: variable cuantitativa continua. Se contabiliza la estancia en días.
 - Tiempo de Ventilación mecánica: variable cuantitativa continua. Se contabiliza el tiempo de ventilación mecánica en días hasta la liberación total de cualquier tipo de soporte ventilatorio tanto invasivo como no invasivo, durante un periodo superior a 24 hs. En el caso de los pacientes con reingreso o que precisan reintubación se considera el tiempo total.
 - Tiempo de intubación: variable cuantitativa continua. Se contabiliza el tiempo de intubación en horas, hasta la liberación total de esta durante un periodo superior a 24 hs.
 - Necesidad de traqueostomía: variable cualitativa dicotómica (sí/no). Se define como la necesidad de realización de traqueostomía en el receptor.
 - Tiempo de traqueostomía: se contabiliza el tiempo que el paciente es portador de una cánula de traqueostomía en días, hasta la liberación total de esta durante un periodo superior a 24 hs.
 - Complicaciones quirúrgicas: variable cualitativa dicotómica (sí/no). Se define como aquellos receptores que presentan complicaciones quirúrgicas en el mes postoperatorio al trasplante. Se consideraron complicaciones quirúrgicas: dehiscencia de sutura bronquial, dehiscencia de sutura esternal, estenosis, broncomalacia, hemotórax, fístulas vasculares, neumotórax, disfunción del nervio frénico, infección de la herida quirúrgica, hemorragia, parálisis de cuerdas vocales, trombosis venosa profunda e infección de herida quirúrgica.
1. Dehiscencia de sutura bronquial: variable cualitativa dicotómica (sí/no). Se define como la separación de las capas de una herida quirúrgica, afirmativo

en el caso de complicación de vía aérea con dehiscencia que requirió reintervención quirúrgica o manejo terapéutico ⁽³²⁶⁾.

2. Dehiscencia de herida quirúrgica: variable cualitativa dicotómica (si/no). Se define como la separación de las capas de una herida quirúrgica ⁽³⁶⁸⁾.
3. Estenosis: variable cualitativa dicotómica (si/no). Se define como el estrechamiento del bronquio a cualquier nivel del árbol bronquial ⁽³²⁶⁾.
4. Broncomalacia: variable cualitativa dicotómica (si/no). Se define como el defecto en la composición del cartílago bronquial que comporta una menor resistencia mecánica. Esto permite que las presiones positivas desarrolladas durante la espiración estrechen en grado variable la luz del bronquio ⁽³²⁶⁾.
5. Hemotórax: variable cualitativa dicotómica (si/no). Se define como el cociente de hematocrito de líquido pleural a sangre mayor del 30% ⁽³⁶⁹⁾.
6. Fístulas bronquiales: variable cualitativa dicotómica (si/no). Se define como la comunicación entre el árbol bronquial y el espacio bronquial, vascular o mediastínico ⁽³²⁶⁾.
7. Neumotórax: variable cualitativa dicotómica (si/no). Se define como la acumulación de aire en espacio pleural visible mediante radiografía de tórax y/o TAC ⁽³⁶⁹⁾.
8. Disfunción del nervio frénico: variable cualitativa dicotómica (si/no). Se define como la conducción anormal del nervio frénico evidenciada en el estudio electromiográfico, generalmente consecuencia de afectación durante la cirugía ⁽³³⁶⁾.
9. Infección de la herida quirúrgica: variable cualitativa dicotómica (si/no). Engloban la infección superficial y profunda de la incisión y la infección de órgano espacio. Infección superficial de herida quirúrgica: aparece durante los 30 días posteriores a la cirugía. Afecta sólo a piel o tejido celular subcutáneo, con drenaje purulento y/o cultivo positivo, y signos de

inflamación que conducen al cirujano a abrir deliberadamente la incisión. Infección profunda de herida quirúrgica: aparece antes de los 30 días siguientes a la intervención, si no hay implantes, o dentro del primer año si se había colocado alguno. Afecta a tejidos profundos de la incisión (fascia y paredes musculares), con al menos uno de los siguientes: drenaje purulento de la zona profunda de la incisión, dehiscencia espontánea o apertura por el cirujano, en presencia de fiebre ($\geq 38^\circ$), dolor local o hipersensibilidad al tacto o presión. Evidencia de absceso por examen directo de la incisión o en reintervención. Infección de órgano-espacio: aparece en los 30 días siguientes a la intervención, si no ha habido implantes o en el año siguiente si hubo implantes. La infección afecta a cualquier parte de la anatomía distinta de la incisión, abierta o manipulada durante el acto quirúrgico. Debe hallarse uno de los siguientes: secreción purulenta en un drenaje colocado en un órgano o espacio. Cultivos positivos en muestras de fluidos o tejidos procedentes de órganos o espacios. Un absceso u otra evidencia de infección que envuelva el órgano o el espacio, que sea encontrado al examen directo durante reintervención, por histopatología o examen radiológico. Diagnóstico médico de infección quirúrgica de órgano-espacio ⁽³⁷⁰⁾.

10. Trombosis venosa profunda: variable cualitativa dicotómica (si/no). Se define como la presencia de un trombo dentro de una de las venas del sistema profundo; se diagnostica mediante ecografía doppler ⁽³⁶¹⁾.

11. Parálisis de cuerda vocal: variable cualitativa dicotómica (si/no). Se define como la incapacidad para mover las cuerdas vocales y su consiguiente pérdida de función ⁽³⁷¹⁾.

- Presencia de complicaciones médicas: variable cualitativa dicotómica (si/no). Se define como aquellos receptores que presentan complicaciones médicas en el mes postoperatorio al trasplante. Se consideraron complicaciones: renales, digestivas, metabólicas, neurológicas, arrítmicas y leucopenia.

1. Fracaso renal: variable cualitativa dicotómica (si/no). Se define como la presencia de creatinina mayor a 1.5 mg/dl por un periodo superior a 48 hs.

o necesidad de técnicas de depuración extrarrenal (hemodiálisis; hemofiltración, hemodiafiltración).

2. Complicaciones digestivas: variable cualitativa dicotómica (si/no). Se define como la aparición de alguna de las siguientes complicaciones durante el mes postoperatorio: hepatopatía, colecistitis, ulcus, hemorragia digestiva, obstrucción Intestinal, íleo paralítico, etc
 - Insuficiencia hepática: síndrome poco frecuente, de etiología diversa, que por mecanismos distintos conduce a una insuficiencia hepatocelular grave que cursa con una elevada mortalidad ⁽³⁷²⁾.
 - Isquemia mesentérica: aporte de oxígeno inadecuado al intestino para satisfacer las demandas metabólicas. Síndrome clínico que varía desde dolor abdominal hasta hemorragia intestinal, confirmado por pruebas de imagen radiológica o inspección quirúrgica ⁽³⁷³⁾.
 - Hemoperitoneo: presencia de sangre en el peritoneo diagnosticada por pruebas de imagen radiológica y/o inspección quirúrgica.
 - Colecistitis: inflamación aguda de la pared de la vesicular biliar ⁽³⁶¹⁾.
 - Hemorragia digestiva alta y baja macroscópica: toda pérdida de sangre procedente del aparato digestivo, su localización respecto al ángulo de Treitz las clasifica en hemorragia digestiva alta y baja respectivamente ⁽³⁷⁴⁾.
 - Obstrucción Intestinal: detención completa y persistente del tránsito intestinal en algún punto del tubo digestivo ⁽³⁷⁴⁾.
 - Íleo paralítico: alteración en la motilidad intestinal sin que exista un obstáculo real al tránsito intestinal de diversas etiologías ⁽³⁷⁵⁾.
3. Complicaciones metabólicas: variable cualitativa dicotómica (si/no). Se define como la aparición de alguna de las siguientes complicaciones durante el mes postoperatorio: diabetes mellitus que requiriera tratamiento con insulina > 7 días, hiperlipidemia que precise tratamiento e HTA con tratamiento antihipertensivo mayor a 7 días.

4. Complicaciones neurológicas: variable cualitativa dicotómica (si/no). Se define como la aparición de alguna de las siguientes complicaciones durante el mes postoperatorio: convulsión, accidente cerebrovascular agudo, delirio, neuropatía periférica, etc ^(263, 264, 375).
 - Convulsión o crisis comicial: es la manifestación clínica de una descarga anormal, sincronizada y excesiva de neuronas corticales. Por lo general son episodios paroxísticos, breves y autolimitados ⁽³⁷⁵⁾.
 - Accidente cerebrovascular agudo: aparición brusca de un déficit neurológico de origen vascular (isquémico o hemorrágico) ⁽³⁷⁵⁾.
 - Polineuropatía del enfermo crítico: síndrome que se caracteriza por una dificultad en la desconexión del respirador, debilidad de predominio distal y reflejos abolidos o reducidos. En el electromiograma se evidencia una polineuropatía sensitivo-motora con pérdida axonal ⁽³⁷⁶⁾.
 - Delirium o síndrome confusional agudo: cuadro clínico de inicio brusco caracterizado por la aparición fluctuante y concurrente de alteración del nivel de conciencia, afectación global de las funciones cognitivas, alteraciones de la atención-concentración con desorientación, exaltación o inhibición psicomotriz que puede llegar al estupor o a la agitación, alteraciones del ritmo vigilia-sueño ⁽³⁷⁵⁾.
 - Neuropatía periférica: disminución de fuerza o afectación sensitiva en un miembro, con electromiograma con afectación sensitiva y/o motora ⁽³⁶¹⁾.
 - Encefalopatía anóxica: lesiones cerebrales secundarias a un aporte insuficiente de oxígeno, se caracteriza por un espectro clínico que varía desde la confusión hasta el coma. El diagnóstico se realiza por un contexto clínico y por lesiones típicas evidenciadas en pruebas de neuroimagen ⁽³⁷⁷⁾.
5. Complicaciones arrítmicas: variable cualitativa dicotómica (si/no). Se define como la aparición de alguna de las siguientes complicaciones durante el mes postoperatorio: fibrilación auricular, taquicardia supraventricular, ventricular, etc.
 - Fibrilación auricular: arritmia que se caracteriza por ondas de pequeño tamaño que se propagan en diferentes direcciones con despolarización auricular desorganizada sin una contracción auricular eficaz; con respuesta ventricular irregular ⁽³⁷⁸⁾.

- Flutter auricular: se define electrocardiográficamente como un ritmo auricular entre 250-300 lpm, con onda regular y repetida en dientes de sierra. Es un ritmo auricular de macroreentrada ⁽³⁷⁸⁾.
 - Taquicardia ventricular: aparición de 3 o más complejos ventriculares prematuros consecutivos, de morfología anormal y una duración superior a 120 milisegundos, cuyo vector ST-T apunta en sentido contrario al de la deflexión principal del complejo QRS ⁽³⁷⁸⁾.
 - Bloqueo auriculoventricular completo: alteración de la conducción de los impulsos permanente o pasajera. Ausencia de conducción de actividad auricular a los ventrículos ⁽³⁷⁸⁾.
6. Leucopenia: variable cualitativa dicotómica (si/no). Se define como la presencia de menos de 4300 leucocitos/ microlitros ⁽³⁶¹⁾.
- Rechazo hiperagudo: variable cualitativa dicotómica (si/no). Se define como la sospecha o confirmación anatomopatológica de rechazo hiperagudo ante un cuadro clínico compatible.
 - Rechazo agudo: variable cualitativa dicotómica (si/no). Se define como la sospecha clínica y/o confirmación anatomopatológica de rechazo agudo ante un cuadro clínico compatible.
 - Grado de rechazo agudo: variable cualitativa nominal. Se definen diferentes grados de rechazo, mínimo, leve, moderado y severo según la clasificación de la ISHLT ⁽²⁷⁷⁾.
 - Disfunción primaria del injerto: variable cualitativa dicotómica (si/no). Se define como una injuria pulmonar que se presenta en las primeras 72 hs postrasplante según los criterios antes expuestos de la ISHLT ⁽²⁸²⁾.
 - Grado de disfunción primaria del injerto: variable cualitativa nominal. Se definen diferentes grados, considerando la peor clasificación obtenida por cada caso en las primeras 72 hs ⁽²⁸²⁾.
 - Grado 0 $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2 > 300$ y radiografía normal.
 - Grado 1 $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2 > 300$ y radiografía con infiltrado difuso.
 - Grado 2 $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2$ entre 200 y 300.

- Grado 3 $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2 < 200$.
- Colonización: variable cualitativa dicotómica (si/no). Definida por la presencia de secreciones purulentas y cultivos positivos en ausencia de infiltrado radiológico sin cumplir criterios de traqueobronquitis ⁽³⁷⁹⁾.
- Traqueobronquitis: variable cualitativa dicotómica (si/no). Definida por la presencia de secreciones purulentas, junto con dos o más de los siguientes criterios: fiebre o hipotermia (temperatura >38 o <36 grados), respectivamente, leucocitosis o leucopenia (> 11000 o <4000 leucocitos/mm) y cultivos positivos en ausencia de infiltrado radiológico ⁽³⁷⁹⁾.
- Neumonía: variable cualitativa dicotómica (si/no). El diagnóstico se establece ante la presencia de un nuevo infiltrado junto con dos o más de los siguientes criterios: fiebre o hipotermia (temperatura >38 o <36 grados, respectivamente, leucocitosis o leucopenia (> 11000 o <4000 leucocitos/mm) y secreciones purulentas ⁽³⁷⁹⁾.
- Inmunosupresión: variable cualitativa dicotómica (si/no). Se define como aquellos pacientes que recibieron inmunosupresión según los protocolos específicos de cada hospital.
- Profilaxis antifúngica: variable cualitativa dicotómica (si/no). Se define en caso afirmativo como aquellos pacientes que recibieron antifúngico según los protocolos específicos de cada hospital como profilaxis.
- Profilaxis para citomegalovirus: variable cualitativa dicotómica (si/no). Se define como caso afirmativo aquellos pacientes que recibieron tratamiento profiláctico para CMV según los protocolos específicos de cada hospital.

15.9.3.f- Variables infecciosas del receptor tras el trasplante:

- Determinación de CMV: variable cualitativa dicotómica, positiva o negativa. Se realizó determinación de CMV según las siguientes técnicas: antigenemia de pp65 por inmunofluorescencia directa, determinación de carga viral por reacción en cadena de la polimerasa y, cultivo celular en Shell-vial.

- Gram positivo: variable cualitativa dicotómica (si/no). Se define como un cultivo bacteriano positivo para un germen Gram positivo en broncoaspirado (BAS), aspirado endotraqueal (AET), lavado broncoalveolar (BAL), o en biopsia endobronquial (Bx).
- Gram negativo: variable cualitativa dicotómica (si/no). Se define como un cultivo bacteriano positivo para un germen Gram negativo en broncoaspirado, aspirado endotraqueal, lavado broncoalveolar, o en biopsia endobronquial.
- Aspergillus: variable cualitativa dicotómica (si/no). Se define como un cultivo positivo para Aspergillus en broncoaspirado, aspirado endotraqueal, lavado broncoalveolar, o en biopsia endobronquial.
- Candida: variable cualitativa dicotómica (si/no). Se define como un cultivo positivo para Candida en broncoaspirado, aspirado endotraqueal, lavado broncoalveolar, o en biopsia endobronquial.
- Tuberculosis: variable cualitativa dicotómica (si/no). Se define como un cultivo positivo para tuberculosis en broncoaspirado, aspirado endotraqueal, lavado broncoalveolar, o en biopsia endobronquial.
- Pneumocystis: variable cualitativa dicotómica (si/no). Se define como una determinación positiva para Pneumocystis jiroveci por inmunofluorescencia en broncoaspirado, aspirado endotraqueal, lavado broncoalveolar, o en biopsia endobronquial.

15.9.3.g- Variables funcionales del receptor tras el trasplante:

- Capacidad vital forzada (FVC): variable cuantitativa continua, se expresa en mililitros. Volumen total que expulsa el paciente desde la inspiración máxima hasta la espiración máxima ⁽³⁸⁰⁾.
- Capacidad vital forzada (FVC) porcentual: variable cuantitativa continua, se expresa en porcentaje. Corresponde al porcentaje de volumen total que

expulsa el paciente desde la inspiración máxima hasta la espiración máxima respecto al teórico en función de altura y peso.

- Volumen máximo espirado en el primer segundo de una espiración forzada (FEV1): variable cuantitativa continua, se expresa en mililitros. Es el volumen que se expulsa en el primer segundo de una espiración forzada ⁽³⁸⁰⁾.
- Volumen máximo espirado en el primer segundo de una espiración forzada (FEV1) porcentual: variable cuantitativa continua, se expresa en porcentaje. Corresponde al porcentaje del volumen que se expulsa en el primer segundo de una espiración forzada respecto al teórico en función de altura y peso.
- Relación PaO_2/FIO_2 (PAFI): Cociente entre la presión arterial de oxígeno y la concentración inspiratoria de oxígeno medida en mmHg. Variable estudiada como cuantitativa continua.

15.9.3.h- Variable sobre supervivencia del receptor tras el trasplante:

- Causa de éxitus: Causa fundamental o más probable que condicionó el fallecimiento del enfermo. Variable cualitativa nominal.
- Mortalidad perioperatoria: variable cualitativa dicotómica (si/no). Se define como la mortalidad en las primeras 48 hs.
- Mortalidad al mes: variable cualitativa dicotómica (si/no). Se define como la mortalidad durante los primeros 30 días.
- Mortalidad al final del periodo de estudio: variable cualitativa dicotómica (si/no). Se define como la mortalidad a 31 de diciembre de 2008.
- Días de seguimiento: variable cuantitativa continua, se contabilizan los días desde la fecha del trasplante hasta la fecha de muerte o periodo de finalización del estudio.

15.10- PROCEDIMIENTOS.

15.10.1- Validación del donante pulmonar y el pulmón.

Se procede según nos hemos referido en el apartado 7.4.1 con el proceso de donación en asistolia. Las maniobras de RCP se mantienen durante el traslado al Hospital Clínico San Carlos de Madrid como maniobra de preservación hasta la llegada al centro. Una vez en urgencias se certifica la muerte por criterios cardiovasculares por un solo médico (intensivista de guardia). Se solicita permiso al Juez de Guardia para iniciar las maniobras de preservación de órganos.

Se realiza la historia clínica del donante a partir de la información aportada por el Servicio de Emergencias, posibles informes clínicos previos y anamnesis realizada a la familia. Se realiza la exploración física del donante al ingreso en el hospital y se comprueba la existencia de criterios de inclusión y la ausencia de criterios de exclusión. Se toman muestras y se realizan las pruebas complementarias.

Los criterios de inclusión para la donación pulmonar son, además de los criterios generales de selección de donantes de órganos expuestos previamente:

- Edad inferior a 50 años.
- Ausencia de trauma torácico o abdominal exanguinante.
- Tiempo de PCR conocido.
- Comienzo de las maniobras de RCP inferior a 10 minutos desde la PCR.
- Tiempo de asistencia inferior a 120 minutos incluyendo el traslado al hospital.
- Radiografía de tórax previa a la preservación sin infiltrados ni lesiones.
- Tubo endotraqueal limpio a la exploración, sin sospecha de broncoaspiración, ni secreciones purulentas ni hemáticas.
- Ausencia de cualquier signo de infección pulmonar.

Una vez constatada la muerte por el intensivista y firmada la correspondiente certificación, se traslada a quirófano para establecer medidas de preservación definitivas mediante el establecimiento de circulación extracorpórea a través de un by pass fémoro-femoral con oxigenación de membrana e hipotermia profunda. En la ingle contralateral se practica una incisión, y tras exponer la otra arteria femoral y vena femoral, se introducen catéteres de Fogarty en vena cava inferior y en aorta por encima del nivel de la arteria mesentérica superior. De esta manera se interrumpe el

flujo de sangre, excluyendo los pulmones de la circulación sistémica y manteniendo las vísceras abdominales perfundidas.

Como medidas de preservación adicionales y específicas para los pulmones, se colocan cuatro tubos de tórax de 24 Fr, dos en cada hemitórax en posición anterior a nivel de 2º espacio intercostal, línea medio-clavicular, introduciéndose solución de preservación de Perfadex® a 4 grados centígrados (5-6 litros) y se desconecta la ventilación mecánica.

Tras el asentimiento familiar y el permiso judicial, se procede a la validación funcional de los pulmones de cara al trasplante. Esta se realiza según el siguiente protocolo: se drenan ambos hemitórax hasta dejarlos completamente vacíos de solución de preservación y se inicia de la VM FiO₂ de 1 y PEEP de + 5 cm H₂O. A continuación se realiza una broncoscopia para comprobar la ausencia de lesiones y valoración del aspecto macroscópico del pulmón. Se produce la canulación de la arteria pulmonar y drenaje de la orejuela izquierda. Lavado a través de la arteria pulmonar hasta obtener líquido claro en aurícula izquierda.

Luego se realiza perfusión a través de la arteria pulmonar de la sangre venosa extraída previamente y extracción para determinación gasométrica de la sangre a la entrada por la arteria pulmonar y del afluente de cada una de las venas pulmonares (determinación de PaO₂ en ambas muestras y corrección acorde a la temperatura de la extracción. Si la diferencia de PaO₂ entre ambas muestras es > a 300 mmHg, se consideran los pulmones válidos para el trasplante).

15.10.2- Extracción y preservación pulmonar.

Una vez llegado a este punto se realiza la extracción pulmonar. Las extracciones pulmonares son llevadas a cabo según la técnica quirúrgica estándar. En las extracciones se utiliza como solución de preservación Perfadex, instilándose un volumen de 50 ml/kg con una presión de infusión entre 15-20 mmHg a través de la arteria pulmonar (anterógrada) y a través de las venas pulmonares (retrógrada) en cirugía de banco. Durante el traslado se realiza preservación en nevera, en bolsa de órganos con solución de preservación a 4°C en ambiente estéril y registro de acuerdo con protocolos específicos. El tiempo límite para la extracción de los pulmones es de 240 minutos desde el establecimiento del by pass.

15.10.3- Implante pulmonar y cuidados perioperatorios.

Los trasplantes son realizados por los equipos quirúrgicos y anestésicos de los Hospitales Marqués de Valdecilla y Puerta de Hierro. Tanto los trasplantes bipulmonares como unipulmonares se realizan según las técnicas especificadas en el apartado 9 con las peculiaridades de cada equipo trasplantador. En todos los implantes la secuencia de anastomosis fue siempre la misma: bronquio, aurícula y arteria. La anastomosis bronquial fue termino-terminal evitando el telescopaje (a no ser que hubiera discordancia importante de tamaño entre los bronquios) y no se emplearon técnicas de protección de la sutura tipo colgajos.

Los cuidados perioperatorios y el seguimiento durante el primer mes se efectúan por los servicios de Neumología, Cirugía Torácica, Anestesia y Cuidados Intensivos del Hospital Marqués de Valdecilla y Puerta de Hierro.

Una vez finalizada la intervención los pacientes se trasladan a la Unidad de Cuidados Intensivos o de Reanimación, para iniciar el proceso de cuidados postquirúrgicos (apartado 10) y el inicio del destete del respirador hasta su extubación y tolerancia a la ventilación espontánea o apoyada. Superada esta etapa se siguieron los controles y tratamientos en planta de hospitalización hasta el alta domiciliaria.

La inmunosupresión se llevó a cabo según un régimen triple establecido en los protocolos de trasplante pulmonar. Los fármacos inmunosupresores utilizados fueron Ciclosporina versus Tacrolimus; Azatioprina versus Micofenolato mofetil y corticoides. En el Hospital Puerta de Hierro se utiliza más la combinación de Ciclosporina, Azatioprina y corticoides; sin embargo en el Hospital Marqués de Valdecilla la ciclosporina asociada al Micofenolato mofetil y los corticoides.

La profilaxis infecciosa se establece de rutina perioperatoriamente con antibióticos de amplio espectro (principalmente piperazilina-tazobactam), siendo ajustados posteriormente en base a los cultivos obtenidos de los pulmones donados durante el implante y a los cultivos del receptor. La profilaxis contra *Pneumocystis carinii* se lleva a cabo con cotrimoxazol desde el primer día postrasplante, y la profilaxis de citomegalovirus se establece en función de la serología del mismo en donante y receptor con ganciclovir.

El manejo y tratamiento de infecciones bacterianas y fúngicas se lleva a cabo de forma dirigida según los resultados de los cultivos y antibiogramas.

15.11- CODIFICACIÓN Y TABULACIÓN DE LOS DATOS:

La codificación se realiza para todas aquellas variables que entran en el análisis como numéricas, en función del tipo. Las variables dicotómicas de presencia/ausencia de la característica como 1=si 2=no. Las variables cualitativas de varias categorías en orden ascendente a partir de 1.

La información se registra en una base de datos de Excel diseñada a tal efecto, realizando un control de calidad de la información, verificando cada formulario en cuanto a la totalidad del llenado y la coherencia de los datos.

15.12- ANÁLISIS ESTADÍSTICO:

Las variables cualitativas se presentan con su distribución de frecuencias. Las variables cuantitativas se resumen en su mediana y rango intercuartílico (RIC).

Para la comparación de variables continuas entre más de dos grupos se utiliza el test no paramétrico de Kruskal-Wallis. La comparación entre dos grupos independientes se realiza mediante el test no paramétrico U de Mann-Whitney. Se calculan las medianas de las diferencias junto a su intervalo de confianza (IC) al 95% mediante el procedimiento de Hodges-Lehmann. Se trata de calcular todas las posibles diferencias entre los dos grupos de estudio, hallar la mediana de todas las posibles diferencias y finalmente estimar su intervalo de confianza.

Se evalúa la asociación entre variables cualitativas con el test de χ^2 o prueba exacta de Fisher, en el caso de que más de un 25% de los esperados sean menores de 5. Se calculan los riesgos relativos (RR) junto a sus IC al 95%.

Con el objetivo de estudiar el efecto independiente de cada uno de los tiempos del proceso de donación sobre cada una de las variables dicotómicas de resultado del estudio se ajusta un modelo de regresión logística introduciendo en el modelo las variables independientes de los tiempos del proceso de donación categorizadas por la mediana del total de la muestra. Se presentan los “odds ratios” ajustados junto a sus IC al 95%. La interpretación de los parámetros del modelo con signos positivos indican un aumento de la relación, es decir, una mayor frecuencia del evento para un valor alto de la variable x. Un parámetro β con signo negativo indica una menor frecuencia de

evento para un valor alto en la variable x . La contribución de una variable x se valora con el exponente e^{β} , que es el factor por el cual se multiplica el riesgo de un sujeto cuando la variable x se incrementa en una unidad. Este exponente se interpreta como la odds ratio de los sujetos. En variables dicotómicas es pasar de la ausencia (0) a la presencia (1) del factor x .

Se estiman las funciones de supervivencia por el método de Kaplan-Meier para las variables independientes para el estudio del evento muerte. Se presentan las gráficas de las curvas estimadas. La comparación de las funciones de supervivencia de los distintos subgrupos se realiza mediante el test exacto de Breslow. Consiste en comparar el número de eventos observados en cada uno de los subgrupos con el número de eventos esperados en el caso de que la distribución de la variable dependiente fuera la misma en todas las categorías (hipótesis nula).

Se ajusta un modelo de regresión de riesgos proporcionales de Cox univariado. Este modelo permite identificar y evaluar la relación entre un conjunto de variables explicativas y el tiempo de ocurrencia de un evento y también predecir el tiempo de supervivencia de un determinado sujeto a partir de los valores que toma en las variables explicativas. Se presentan los “razones de tasas” (hazard ratio, HR) ajustados junto a sus IC al 95%. La interpretación de los parámetros del modelo con signos positivos indica un aumento de la tasa instantánea de riesgo, es decir, un peor pronóstico del sujeto para un valor alto de la variable x . Un parámetro β con signo negativo indica mejor pronóstico para un valor alto en la variable x . La contribución de una variable x se valora con el exponente e^{β} , que es el factor por el cual se multiplica la tasa de riesgo instantáneo de un sujeto cuando la variable x se incrementa en una unidad. Este exponente se interpreta como el riesgo relativo en el instante t de los sujetos. En variables dicotómicas es pasar de la ausencia (0) a la presencia (1) del factor x . Este aumento es proporcional en todos los valores que toma la variable. Los supuestos básicos que deben de cumplir los datos para poder aplicar dicho modelo son sobre todo de la parte paramétrica ya que la contribución de las diferentes variables explicativas en la predicción de la supervivencia, o más precisamente, de la tasa instantánea de riesgo, es la misma en cualquier momento de tiempo de seguimiento. La parte no paramétrica del modelo no impone ningún supuesto sobre la forma de distribución de los tiempos de supervivencia.

En todos los casos se comprueba la distribución de la variable frente a los modelos teóricos y se contrasta la hipótesis de homogeneidad de variancias.

En todos los contrastes de hipótesis se rechazó la hipótesis nula con un error de tipo I o error α menor a 0,05.

El paquete informático que se utiliza para el análisis es SPSS versión 15.0, STATA 9.0 y StatXact 8.

15.13- CONSIDERACIONES ÉTICAS.

15.13.1- PROTECCIÓN DE DATOS.

Se asigna un número de identificación (ID) a cada participante y no se incluye en las bases de datos información que pueda identificar directa o indirectamente a los participantes en el estudio. El acceso a las bases de datos está restringido. Con ello, se respetan las normas internacionales de protección de datos, así como la legislación española vigente (Ley Orgánica 15/1999 del 13/12/99 de Protección de Datos de Carácter Personal, BOE 298 de 14/12/99).

15.13.2- APROBACIÓN DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA:

El proyecto de investigación “Trasplante pulmonar con órganos procedentes de donante tras la muerte cardiaca (donantes en asistolia o donantes a corazón parado)” con código interno B-09/159 ha sido estudiado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Clínico San Carlos, no habiéndose realizado objeción alguna al mismo. Siendo el informe favorable sobre la realización de dicho proyecto.

16- RESULTADOS.

A continuación se exponen la descripción, comparación y análisis de las variables previamente descritas, de acuerdo con la metodología estadística expuesta.

Los resultados se expresarán por apartados:

- Resultados descriptivos de los donantes.
- Resultados descriptivos de los pulmones.
- Resultados descriptivos del proceso de donación y trasplante.
- Resultados descriptivos de los receptores.
- Resultados comparativos de los donantes y el receptor.
- Resultados comparativos del proceso de donación y el donante.
- Resultados comparativos del proceso de donación y el receptor.
- Resultados comparativos del proceso de trasplante y el receptor.
- Resultados comparativos del receptor.

Para la mejor comprensión e interpretación de los resultados se expone en la página siguiente un diagrama de flujo de donantes y receptores del estudio (figuras 29 y 30).

En la figura 29 podemos observar que la totalidad de nuestra muestra es de 331 donantes en asistolia, incontrolados, de algún órgano diferente al pulmón o tejido. De estos, 32 donantes se convierten en donantes reales de pulmón. En la figura 30 vemos como los pulmones de los 32 donantes en asistolia se implantan en 33 receptores de trasplante de pulmón.

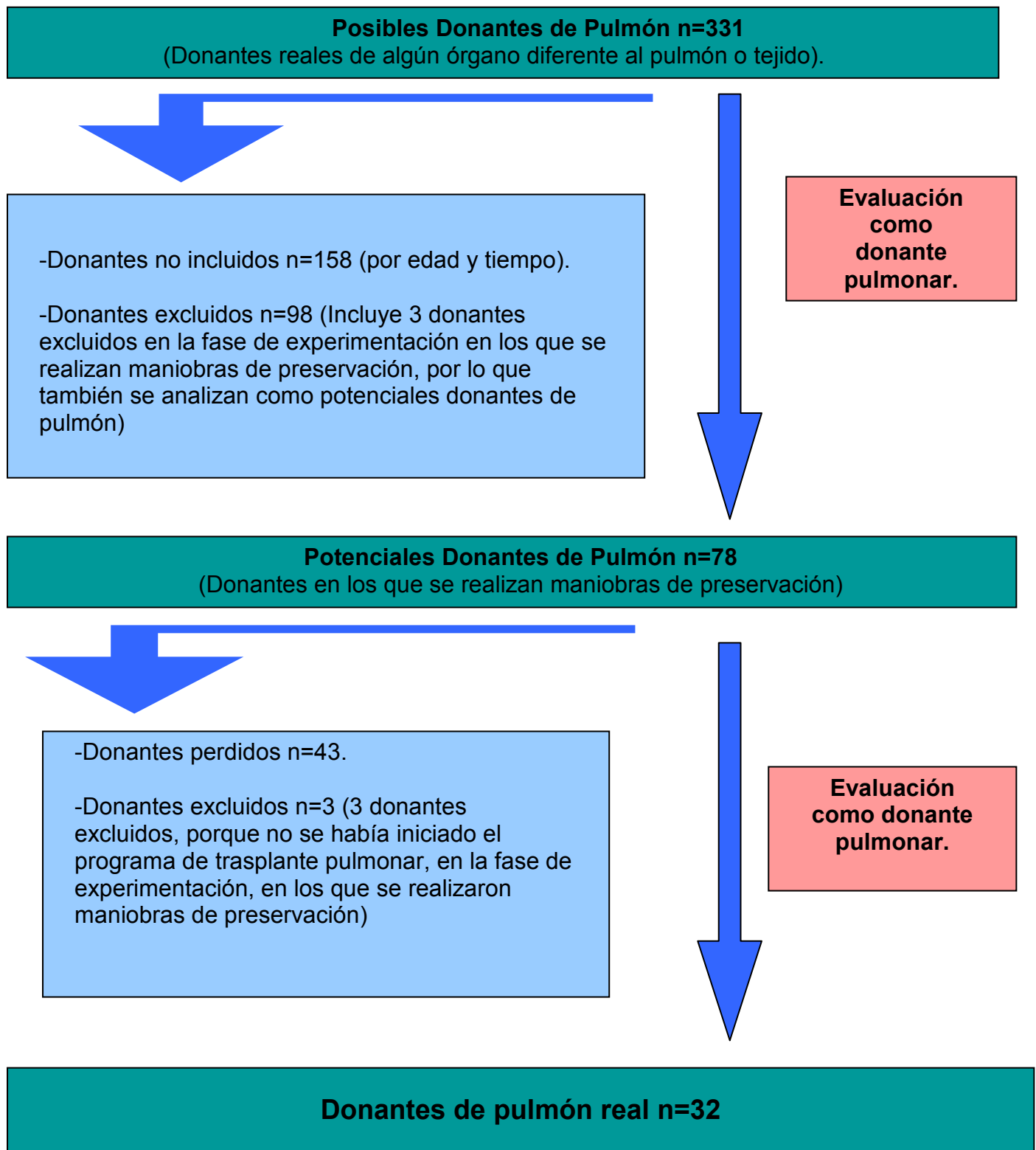


Figura 29: Diagrama de flujo de donantes.

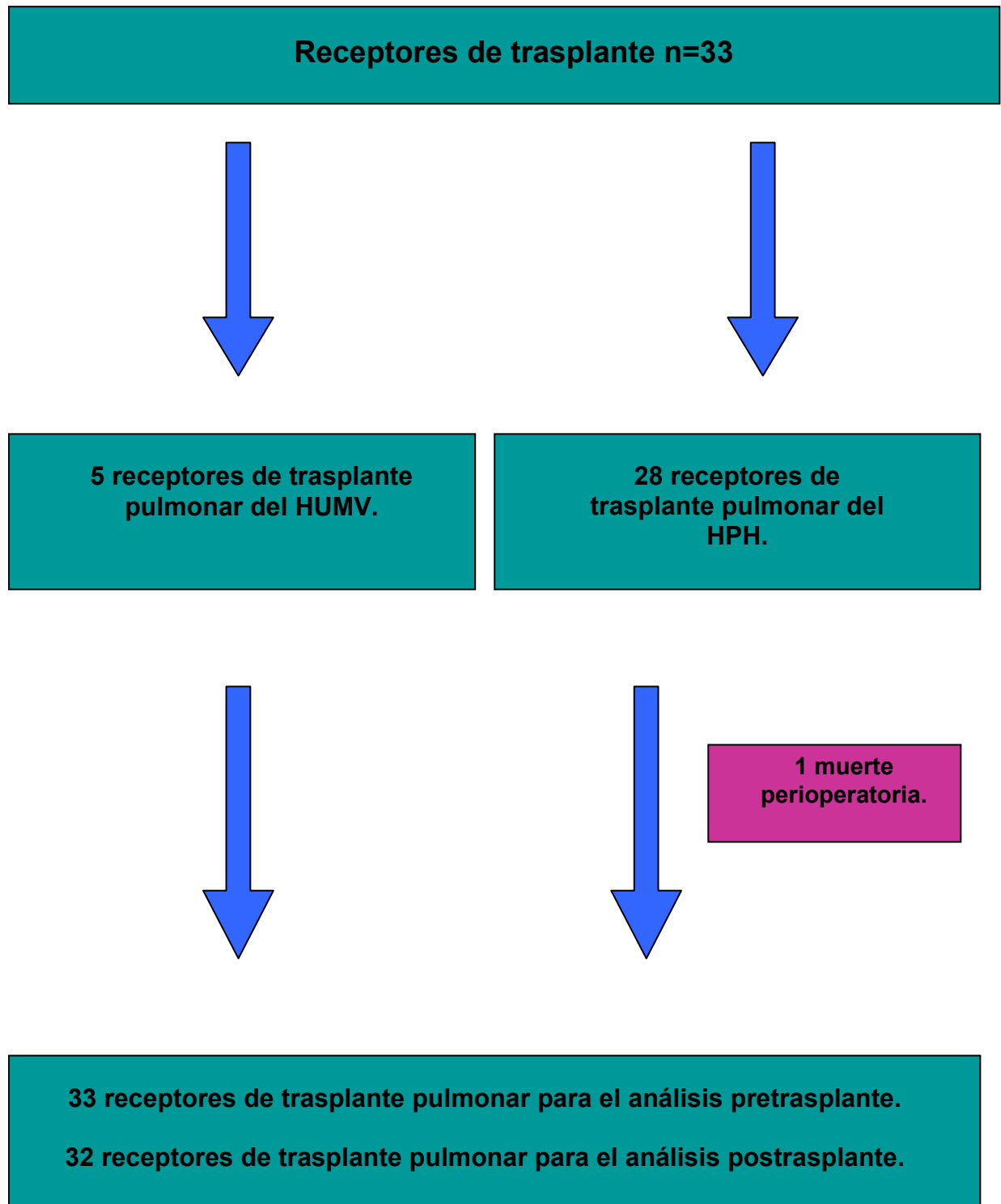


Figura 30: Diagrama de flujo de receptores.

16.1- Resultados descriptivos de los donantes:

De todos los donantes en asistolia (Posibles donantes de pulmón) (331), 158 donantes no fueron incluidos como donantes pulmonares (Donantes no incluidos), 98 fueron excluidos para la donación pulmonar (Donantes excluidos), 43 perdidos (Donantes perdidos), y 32 fueron donantes reales de pulmón (figura 31).

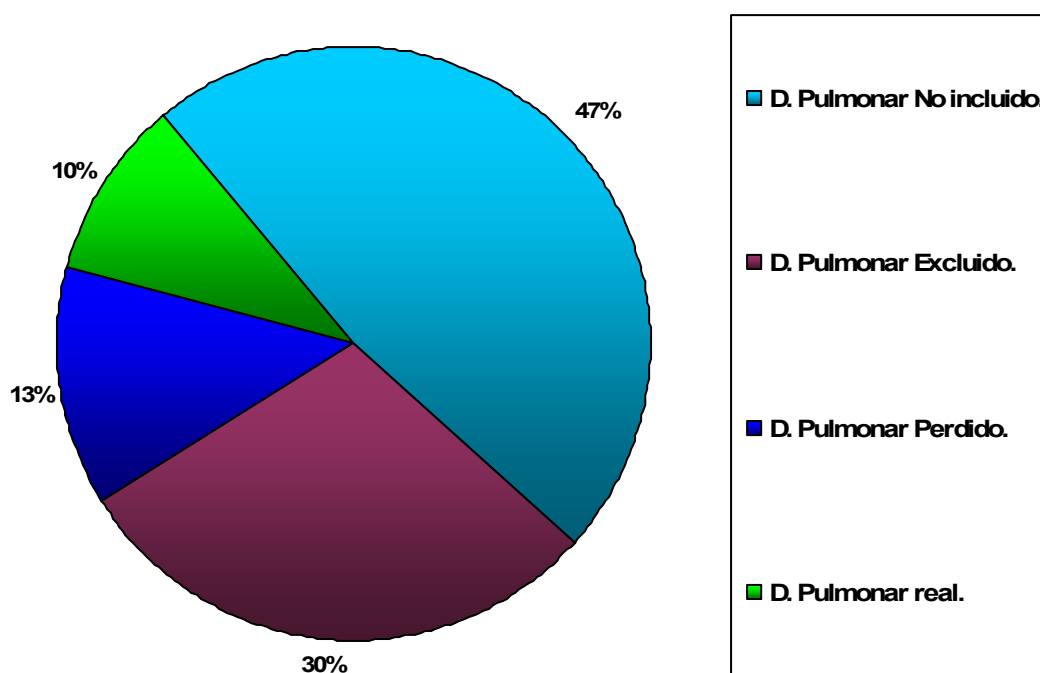


Figura 31: Tipos de donante en relación con la donación pulmonar.

Se incluyen donantes desde enero de 2002, a pesar de no haberse iniciado el programa de pulmón como tal hasta septiembre de este año; el motivo para incluirlos es que estos donantes son valorados como posibles donantes pulmonares, ya que el programa de pulmón estaba en fase experimentación, realizándose todas las maniobras hasta la preservación según el protocolo validado posteriormente que es el que se utiliza en la actualidad.

De estos donantes, entre enero y septiembre de 2002, 11 cumplieron las premisas para ser donantes de pulmón, siendo considerados donantes excluidos. Se utilizaron 3 de los 11 de forma aleatoria para la fase experimental realizándose maniobras de preservación sobre los pulmones.

16.1.1- Posibles donantes de pulmón:

Se recogieron un total de 331 **donantes reales a corazón parado, en asistolia o tras la muerte cardiaca**. La mediana de edad fue 44 años (RIC: 35-49), 280 (84,6%) eran hombres y 51 (15,4%) mujeres.

La distribución de los grupos sanguíneos se muestra en la tabla 16.

Tabla16: Grupo sanguíneo de donantes.

Grupo sanguíneo.	n	%
A	161	48,6%
AB	13	3,9%
B	31	9,4%
O	126	38,1%
Total:	331	100%

El 98,5% (326) de los donantes eran tipo I, siendo un pequeño porcentaje los de tipo II.

La causa más frecuente de muerte en donantes en asistolia, en nuestra serie, ha sido la muerte súbita (83,1%) En la tabla 17 se enumeran las causas de muerte de los donantes.

Tabla 17: Causas de muerte de los donantes.

Causa	n	%
Muerte súbita de origen cardiaco	275	83,1
Politraumatizado sin TCE	4	1,2
TCE por accidente de tráfico	23	6,9
TCE no relacionado con accidente tráfico	7	2,1
TEP	4	1,2
Autolisis	3	0,9
Electrocución	5	1,5
Sobredosis	2	0,6
Problemas respiratorios agudos	2	0,6
ACVA	3	0,9
Intoxicación por gases	1	0,3
Crisis comicial	1	0,3
SHOCK hemorrágico	1	0,3
Total	331	100

La mediana de tiempo de asistolia en los posibles donantes de pulmón fue 10 minutos (RIC: 5-13,2) y de T. isquemia caliente fue de 117 minutos (RIC: 107-125).

En la tabla 18 se refleja el tipo de extracción de órganos definitiva que se realiza en los donantes.

Tabla 18: Tipo de extracción de órganos.

Extracción	n	%
Renal	25	7,6
Tejidos	3	0,9
Multiorgánica	5	1,5
Renal y tejidos	239	72,2
Pulmonar y tejidos	2	0,6
Multiorgánica y tejidos	57	17,2
Total	331	100

16.1.2- Donantes de pulmón no incluidos:

La causa más frecuente de no inclusión como donante de pulmón fue el tiempo de asistolia o isquemia superior a 10 o 120 minutos respectivamente. En la tabla 19 se exponen las diferentes causas con sus frecuencias.

Tabla 19: Causas de no inclusión como donante pulmonar.

Causa:	n (%)
Edad	32 (20,2%)
Tiempo	99 (62,7%)
Edad y Tiempo	27 (17,1%)
Total:	158 (100%)

16.1.3- Donantes de Pulmón excluidos:

Las causas de exclusión como donante pulmonar se exponen en la tabla 20 con su distribución de frecuencias y número total de donantes excluidos por dichas causas.

Se puede observar que la causa más frecuente por la que se excluyó a donantes como potenciales donantes de pulmón fue la radiografía de tórax anormal (46,9%). La broncoaspiración (9,2%) y el trauma torácico (9,2%) jugaron un papel importante también.

De los 98 donantes excluidos, 8 (8,1%) tuvieron 2 causas para ser excluidos.

Tabla 20: Causas de donantes excluidos.

Donantes pulmonares excluidos.		n	%
NIPP		11	11,2
NIPP	Trm Tx	1	1,0
Desconocida		6	6,1
Rx anormal		39	39,8
Rx anormal	Trm Tx	2	2,0
A. personales		6	6,1
Trm Tx		9	9,2
Broncoaspiración		9	9,2
Tamaño pulmonar		1	1,0
TOT con sangre		4	4,1
Rx anormal	A. personales	4	4,1
TEP		4	4,1
Cx del paciente		1	1,0
Rx anormal	TOT mal posicionado	1	1,0
Total:		98	100

(NIPP: no inicio del programa de pulmón; Rx: radiografía de tórax; A. personales: antecedentes personales; Trm Tx: Traumatismo torácico; TEP: tromboembolismo pulmonar; TOT: tubo orotraqueal; Cx del paciente: características del paciente).

De los 10 donantes excluidos por antecedentes personales, 4 presentaban también una radiografía anormal; siendo la sospecha de hepatopatía por virus hepatotropos en 2 ocasiones, el antecedente de tabaquismo importante en otra y la hipertensión

pulmonar conocida en el último, los motivos por los que se rechazaron estos donantes como donantes de pulmón.

Los otros 6 que fueron excluidos por antecedentes personales fueron 1 por tabaquismo importante, 1 por antecedente de esternotomía previa, 1 por hipertensión pulmonar conocida, 1 por sospecha de consumo de tóxicos, y 2 por problemas respiratorios previos (Asma y EPOC).

16.1.4- Potenciales donantes de Pulmón:

En 78 donantes se iniciaron maniobras de preservación pulmonar (potenciales donantes de pulmón); lo que incluye 3 donantes pulmonares de la fase experimental (que en nuestra serie han sido considerados excluidos), 43 donantes pulmonares perdidos y 32 donantes pulmonares reales.

De los 78 potenciales donantes de pulmón, fueron 70 hombres (89,75%) y 8 mujeres. (10,25%). La mediana de edad fue de 42 con un RIC de 35-48. El grupo sanguíneo predominante fue el A (n=34; 43,59%) (B n=7; AB n=7; O n=30). La causa más frecuente de muerte fue (n=67; 85,9%) la muerte súbita.

En la tabla 21 se refleja el tipo de extracción de órganos que se realizó.

Tabla 21: Tipo de extracción de órganos.

Extracción	n	%
Renal	3	3,85
Tejidos	1	1,28
Multiorgánica	5	6,42
Renal y tejidos	18	23,07
Pulmonar y tejidos	2	2,56
Multiorgánica y tejidos	49	62,82
Todas	78	100

Las características clínicas de estos donantes se han analizado en las tablas 22 y 23. Destaca que el 35,9% de los donantes eran fumadores y un 6% ex-fumadores.

Tabla 22: Características clínicas de los donantes a los que se les preservaron los pulmones.

	Fumadores		Tóxicos		CI		HTA	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Si	28	35,9	3	3,85	9	11,54	8	10,25
No	50	64,1	75	96,15	69	88,46	70	89,75
Total	78	100	78	100	78	100	78	100

(CI: cardiopatía isquémica; HTA: hipertensión arterial; Tóxicos: consumidores de tóxicos).

Tabla 23: Características clínicas de los donantes a los que se les preservaron los pulmones.

	DM		DL		Bebedor		Ex fumador	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Si	4	5,13	4	5,13	6	7,7	3	6
No	74	94,87	74	94,87	72	92,3	47	94
Total	78	100	78	100	78	100	50	100

(DM: diabetes mellitus; DL: dislipemia).

Las características infectológicas de estos donantes se han analizado en las tablas 24 y 25. Las serologías para toxoplasma, CMV y VHS presentaban resultados positivos en porcentajes elevados.

Tabla 24: Características infectológicas de los potenciales donantes pulmonares.

	CMV		VHB		VHC		HIV	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Pos	64	82,05	0	0	0	0	0	0
Neg	14	17,95	78	100	78	100	78	100
Total	78	100	78	100	78	100	78	100

(CMV: citomegalovirus; VHB: virus hepatitis B; VHC: virus hepatitis C; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana).

Tabla 25: Características infectológicas de los potenciales donantes pulmonares.

	EBV		Sífilis		Toxoplasma		VHS	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Pos	28	35,9	0	0	41	52,56	31	39,75
Neg	50	64,1	78	100	37	47,44	47	60,25
Total	78	100	78	100	78	100	78	100

(EBV: Epstein Barr virus; VHS: virus herpes simple).

Todas las infecciones se sometieron a la interpretación del servicio de microbiología, interpretándose todas como pasadas y fueron validadas por el coordinador de trasplantes.

En 4 donantes de riesgo se determinó la serología para el HTLV siendo negativa en todas; la determinación de Brucella en todos los donantes fue negativa (n=78). En 6 de los donantes el anticuerpo para el core del VHB fue positivo con un antígeno superficial negativo, con reacciones en cadena de la polimerasa (pcr) negativas realizadas a posteriori.

Se realizaron determinaciones de tóxicos de manera rutinaria desde el año 2007 o en situaciones sospechosas en años anteriores, sin ser esto un requisito indispensable para la donación. En 24 (30,76%) donantes a los que se les realizó preservación pulmonar se realizó determinación de tóxicos (tabla 26)

Tabla 26: Determinación de tóxicos de los donantes en los que se preservaron los pulmones.

	Cannabis		Cocaína		Opiodes		Anfetaminas	
	n	%	n	%	n	%	n	%
si	1	1,28	3	3,85	2	2,56	0	0
no	21	26,92	21	26,92	21	26,92	23	29,49
no determinado	56	71,8	54	69,23	55	70,51	55	70,51
Total	78	100	78	100	78	100	78	100

Se determinaron niveles de alcohol en 8 pacientes (10,26%); en todas las ocasiones la determinación fue negativa.

16.1.4.a- Donantes perdidos:

De los 43 perdidos, fueron el aspecto macroscópico y la ausencia de receptores los motivos principales para perder estos donantes. (figura 32)

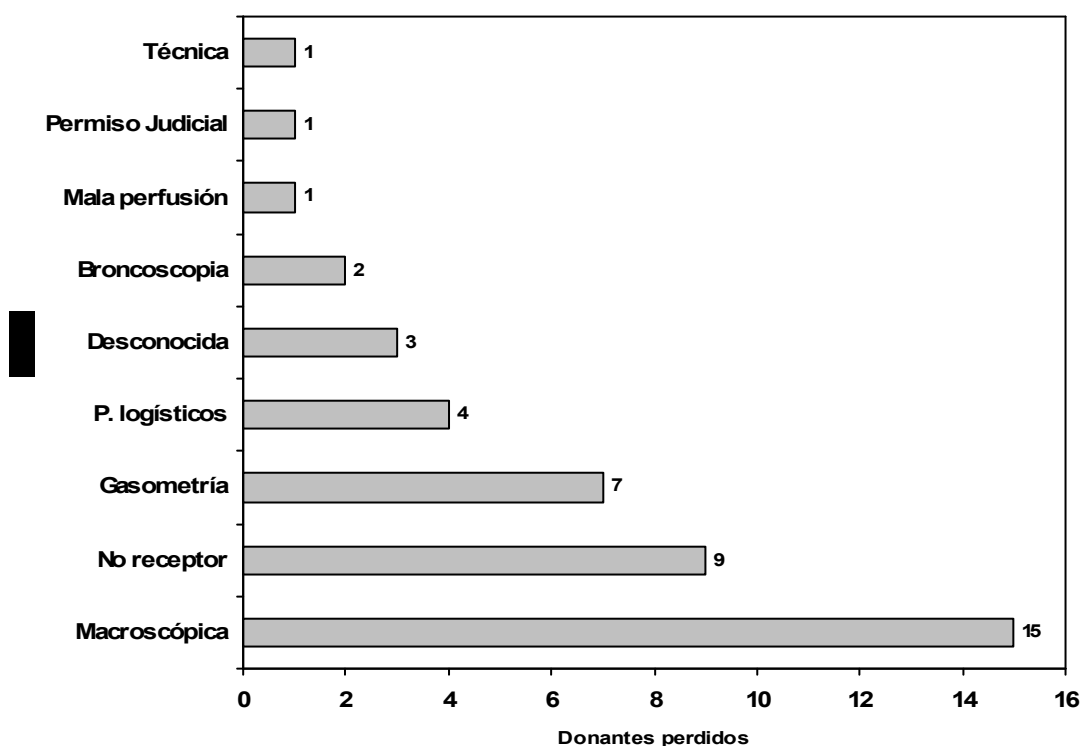


Figura 32: Causas de donantes perdidos.

16.1.4.b- Donantes reales:

De todos los donantes valorados para ser donantes de pulmón solo 32 llegaron a serlo (Donantes reales). De estos, 28 donantes donaron ambos pulmones (bipulmonares) y 4 solo un pulmón (unipulmonares), en todos los casos el izquierdo.

Fueron 32 donantes reales de pulmón, 31 hombres (96,9%) y 1 mujer. (3,1%). La mediana de edad fue 45,5 con un RIC de 36,5-49. El grupo sanguíneo predominante fue el A (tabla 27). El Rh fue positivo en 29 (90,6%) donantes y en 3 negativo (9,4%).

Tabla 27: Grupos sanguíneos de los donantes pulmonares reales.

Grupo	Frecuencia	Porcentaje
A	16	50,0
AB	1	3,1
B	3	9,4
O	12	37,5
Total	32	100,0

En la tabla 28 podemos observar que la causa de muerte predominante fue la muerte súbita.

Tabla 28: Causas de muerte de donantes pulmonares reales.

Causas:	Frecuencia	Porcentaje
ACVA	1	3,1
SHOCK Hemorrágico	1	3,1
Electrocución	2	6,3
Muerte súbita cardiaca	27	84,4
TCE no trafico	1	3,1
Total	32	100,0

El tipo de extracción de órganos que se realizó en los donantes pulmonares reales se expone en la tabla 29.

Tabla 29: Tipo de extracción de órganos de donantes pulmonares reales.

Extracción	Frecuencia	Porcentaje
Multiorgánica y tejidos	29	90,6
Pulmonar y tejidos	1	3,1
Multiorgánica	2	6,3
Total	32	100,0

La rentabilidad del programa de donación en lo que se refiere a órganos y/o tejidos en donantes pulmonares reales se puede ver en las tablas 30 y 31. El 93,2% de los donantes donó además de uno o ambos pulmones al menos un riñón y diferentes tejidos.

Tabla 30: Producción de órganos de los donantes pulmonares reales.

	Hígado		Riñón		Páncreas	
	n	%	n	%	n	%
Si	2	6,2	30	93,2	2	6,2
No	30	93,8	2	6,2	30	93,8
Total	32	100	32	100	32	100

Tabla 31: Producción de órganos de los donantes pulmonares reales.

	Cornea		Tejido Osteotendinoso		Pulmón	
	n	%	n	%	n	%
Si	29	90,6	30	93,2	32	100
No	3	9,4	2	6,2	0	0
Total	32	100	32	100	32	100

Entre las características clínicas de los donantes reales de pulmón (tablas 32 y 33) destaca que un porcentaje elevado de ellos presentaban factores de riesgo cardiovascular y/o cardiopatía conocida. Se realizó determinación de tóxicos en 8 donantes reales, siendo positiva en 1 ocasión para cocaína únicamente.

Tabla 32: Características clínicas de los donantes pulmonares reales.

	Fumadores		Tóxicos		CI		HTA	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Si	6	18,8	0	0	4	12,5	6	18,8
No	26	81,2	32	100	28	87,5	26	81,2
Total	32	100	32	100	32	100	32	100

(CI: cardiopatía isquémica; HTA: hipertensión arterial; Tóxicos: consumidores de tóxicos).

Tabla 33: Características clínicas de los donantes pulmonares reales.

	DM		DL		Bebedor		Ex fumador	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Si	0	0	1	3,23	1	3,23	3	11,54
No	32	100	31	96,77	31	96,77	23	88,46
Total	32	100	32	100	32	100	26	100

(DM: diabetes mellitus; DL: dislipemia).

Las características infectológicas de estos donantes se han analizado en las tablas 34 y 35. Todas las infecciones se sometieron a la interpretación del servicio de microbiología interpretándose todas como pasadas.

Tabla 34: Características infectológicas de los donantes pulmonares reales.

	CMV		VHB		VHC		HIV	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Pos	28	87,5	0	0	0	0	0	0
Neg	4	12,5	32	100	32	100	32	100
Total	32	100	32	100	32	100	32	100

(CMV: citomegalovirus; VHB: virus hepatitis B; VHC: virus hepatitis C; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana).

Tabla 35: Características infectológicas de los donantes pulmonares reales.

	EBV		Sífilis		Toxoplasma		VHS	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Pos	10	31,2	0	0	18	56,2	13	40,6
Neg	22	68,8	32	100	14	43,8	19	59,4
Total	32	100	32	100	32	100	32	100

(EBV: Epstein Barr virus; VHS: virus herpes simple).

La determinación de Brucella fue en el 100% (n=32) negativa.

En 3 de los donantes el anticuerpo para el core del VHB fue positivo con un antígeno superficial negativo, con pcr negativas realizadas a posteriori.

En 1 donante de riesgo se determinó serología para el HTLV siendo el resultado negativo.

Se realizó cultivo de broncoaspirado en 25 (75,75%) de los 33 donantes.

En la figura 33 se exponen los resultados de los BAS.

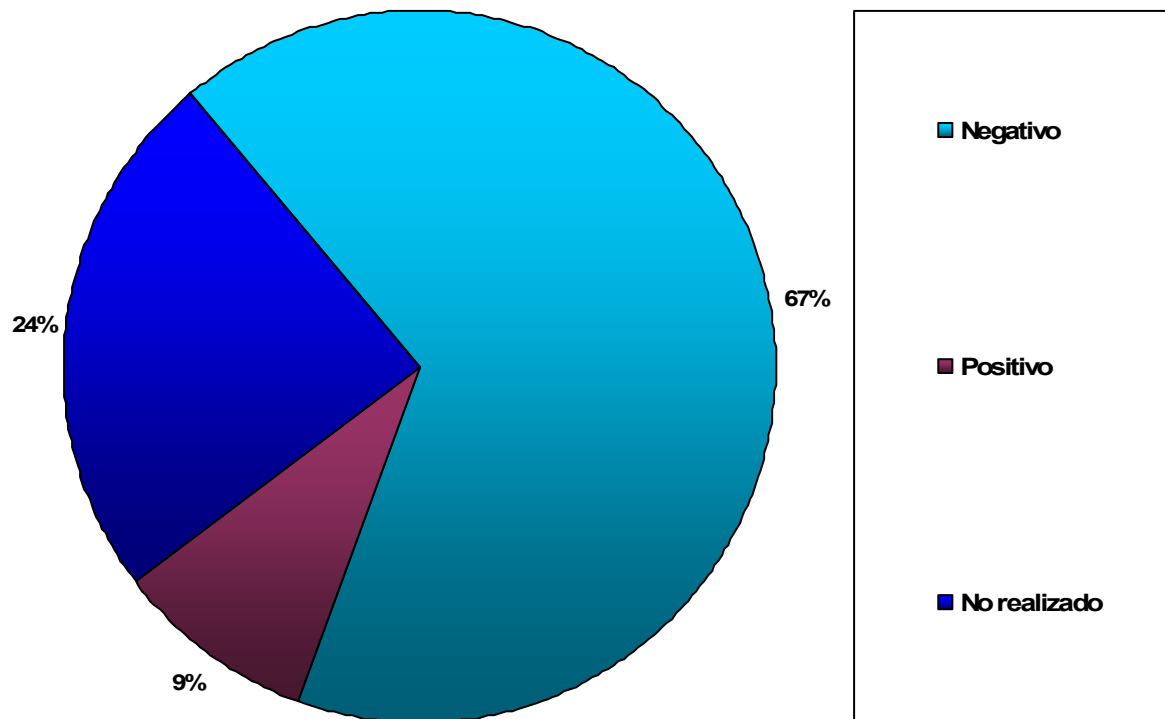


Figura 33: Cultivo del broncoaspirado de los donantes.

En 1 donante se aisló *Candida krusei*, en otro *Moraxella catharralis* y en el último *Haemophilus influenza*. Los receptores de estos pulmones no presentaron neumonías en el primer mes postoperatorio ni fallecieron durante este periodo.

16.2- Resultados descriptivos de los Pulmones:

Los 346 pulmones analizados comprenden 196 (56,65%) excluidos; 90 (26,01%) perdidos y 60 (17,34%) donados.

La mitad de estos pulmones (n=173) eran derechos y la otra mitad izquierdos (n=173). El 83,8% (n=290) de los pulmones provenían de varones y el resto (n=56) de mujeres. El grupo sanguíneo A fue el predominante (n=168), seguido del O (n=122), el B (n=36), y por último el AB (n=20).

La mediana de tiempo de asistolia e isquemia caliente de los pulmones fueron 7 (0-10) minutos y 114 (105-120) minutos respectivamente.

16.2.1- Pulmones excluidos:

Las causas por las que produjeron pulmones excluidos fueron (tabla 36):

Tabla 36: Causas de pulmones excluidos.

	Pulmones	Porcentaje (%)
Antecedentes personales	12	6,12
Broncoaspiración	18	9,18
Características del paciente	2	1,02
Desconocida	12	6,12
No inicio programa de pulmón	22	11,22
No inicio programa de pulmón y	2	1,02
Rx.	78	39,8
Rx. y Antecedentes personales	8	4,08
Rx. y TOT mal posicionado	2	1,02
Rx. y Trauma torácico	4	2,04
Tamaño pulmonar	2	1,02
TEP	8	4,08
TOT con sangre	8	4,08
Trauma torácico	18	9,2
Total	196	100,0

(Rx: radiografía de tórax; TEP: tromboembolismo pulmonar; TOT: tubo orotraqueal).

16.2.2- Pulmones perdidos:

Las causas por las que se perdieron 90 pulmones se exponen en la tabla 37. En 2 de los pulmones se detectó broncoaspiración al realizar la broncoscopia y en los otros 2 una lesión petequeal en los bronquios. En 6 pulmones se detectaron contusiones pulmonares importantes, en otros 6 se detectó un edema pulmonar macroscópico, en 8 el aspecto macroscópico de los pulmones no era bueno en opinión del equipo trasplantador, en 6 se detectaron problemas en las arterias pulmonares (signos

macroscópicos de hipertensión pulmonar o estenosis de arterias pulmonares) y en 4 trombos en la arteria pulmonar.

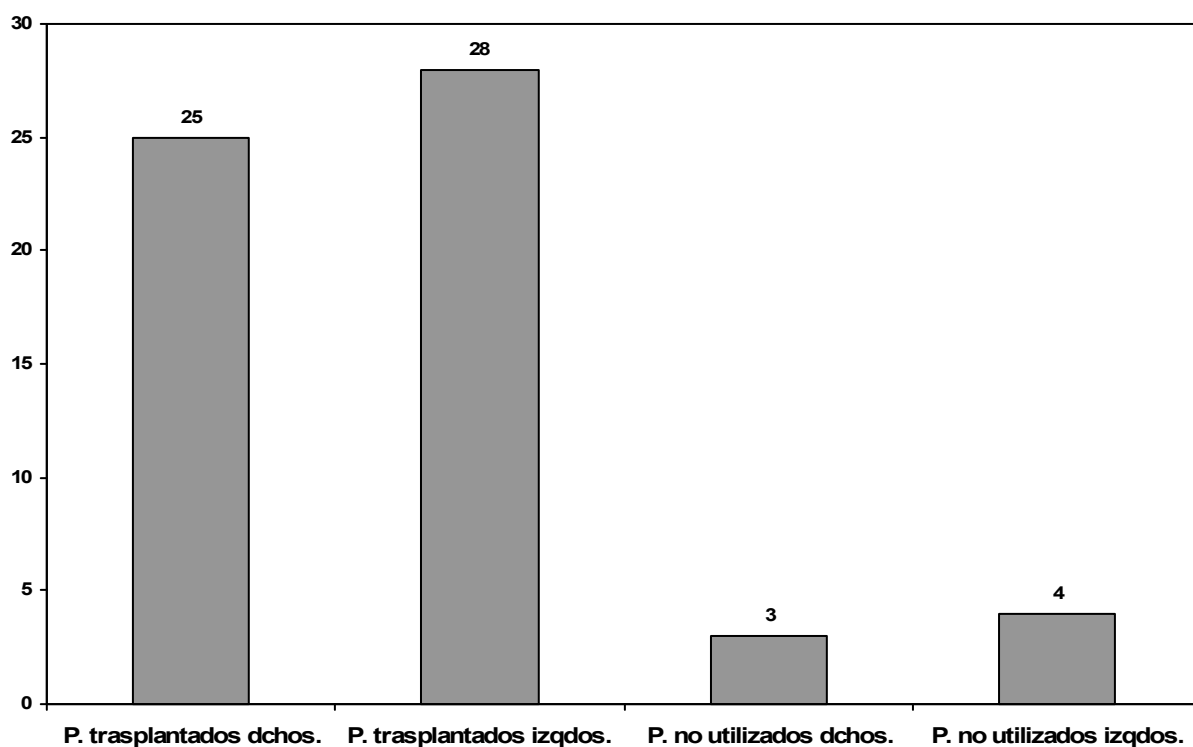
Tabla 37: Causas de pulmones perdidos.

	n	Porcentaje
Broncoscopia	4	4,44
Desconocida	6	6,67
Macroscópica	30	33,34
Mala perfusión	2	2,22
Gasometría no óptima	17	18,89
No receptor disponible	18	20
Problemas logísticos	8	8,89
Problemas técnicos	2	2,22
Tiempo de preservación	1	1,11
No permiso judicial	2	2,22
Total	90	100,0

16.2.3- Pulmones preservados:

Se inició la preservación pulmonar en 156 ocasiones, sólo realizándose la extracción en 60 de estos pulmones. Los otros 96 pulmones comprenden 90 que se perdieron en el proceso de donación (tabla 23) pero que fueron preservados, y comprenden 6 de la fase experimental previa al inicio del programa de donación pulmonar (pulmones excluidos).

De los 60 pulmones donados 53 (88,4%) se utilizaron para trasplante (pulmones trasplantados) y 7 (11,6%) fueron pulmones no utilizados (figura 34).



(P. trasplantados dchos: pulmones trasplantados derechos, P. trasplantados izqdos: pulmones trasplantados izquierdos, P no utilizados dchos: pulmones no utilizados dchos, P no utilizados izqdos: pulmones no utilizados izquierdos).

Figura 34: Pulmones donados.

16.3- Resultados descriptivos del proceso de donación y trasplante:

Se realizaron 33 (100%) trasplantes pulmonares con pulmones de donantes a corazón parado, 20 (60,6%) fueron bipulmonares y 13 (39,4%) unipulmonares (tabla 38).

Tabla 38: Distribución de los trasplantes pulmonares por hospital trasplantador y tipo de trasplante.

Hospitales Trasplantadores	Bipulmonares		Unip. Derechos		Unip. Izquierdos		Total	
	n	%	n	%	n	%	n	%
HPH	16	48,48	5	15,15	7	21,21	28	84,85
HUMV	4	12,12	0	0	1	3,03	5	15,15
Total	20	60,61	5	15,15	8	24,24	33	100

(Unip: unipulmonares; HUPH: Hospital Universitario puerta de Hierro; HUMV: Hospital Universitario Marqués de Valdecilla)

16.3.1- Tiempos del proceso de Donación:

Los tiempos de asistolia, RCP, preservación e isquemia caliente, de los potenciales donantes de pulmón (tabla 39).

Tabla 39: Tiempo de asistolia, RCP, I. caliente y preservación de los potenciales donantes de pulmón.

		T. asistolia	T. RCP	T. isq. Caliente	T. preserv.
n	Válidos	78	78	78	75
Mediana		10	105	117	187
Percentiles	25	4,75	97,75	105	155
	75	14,00	115,00	125	215

(T. asistolia: tiempo de asistolia; T. RCP: tiempo de reanimación cardiopulmonar; T. isq. Caliente: tiempo de isquemia caliente; T. preserv: tiempo de preservación, P25-75: percentil 25-75).

Se presentan los tiempos de asistolia, RCP, preservación e isquemia caliente, fría y total de los donantes trasplantados (tablas 40 y 41). El análisis de los tiempos se ha realizado por donante. Teniendo un donante 2 tiempos de isquemia fría del primer pulmón y total debido a que donó cada pulmón a un receptor diferente.

Tabla 40: Tiempo de asistolia, RCP, isquemia caliente y preservación de los donantes reales de pulmones trasplantados.

	T. asistolia	T. RCP	T. isq. Caliente	T. preserv.
n	32	32	32	32
Mediana	11	103,5	115	188,5
P25	5	97,25	107,25	165,75
P75	15	110	120	208,75

(T. asistolia: tiempo de asistolia; T. RCP: tiempo de reanimación cardiopulmonar; T. isq. Caliente: tiempo de isquemia caliente; T. preserv: tiempo de preservación, P25-75: percentil 25-75).

Tabla 41: Tiempos de isquemia fría y total de los pulmones trasplantados.

	T. isq. fría P1	T. isq. fría P2	T. isq. total P1	T. isq. total P2
n	33	20	33	20
Mediana	290	455	595	782,5
P25	267,5	375	553,5	682,5
P75	367,5	503,7	687,5	833,2

(T. isq. Fría P1: tiempo de isquemia fría en el 1er pulmón; T. isq. fría P2: tiempo de isquemia fría en el 2do pulmón; T. isq. total P1: tiempo de isquemia total en el 1er pulmón; T. isq. total P2: tiempo de isquemia total en el 2do pulmón; P25-75: percentil 25-75).

Para el análisis comparativo se crea la variable Tiempo de isquemia fría máxima y Tiempo de isquemia total máximo, donde se asume para los dos pulmones, en los trasplantes bipulmonares, el tiempo de isquemia fría y total más prolongado (el del segundo pulmón); siendo la mediana del Tiempo de isquemia fría máxima (n=33) de 410 minutos con un RIC 315,0-490,0 y la mediana del Tiempo de isquemia total máximo (n=33) de 695 minutos con un RIC 597,5-807,5.

16.3.2- Validación gasométrica del Pulmón:

En el estudio se encuentran registradas las gasometrías de las venas pulmonares de los pulmones preservados (tabla 42).

Tabla 42: Gasometrías de las venas pulmonares de los pulmones preservados.

	pO2ve 1	pCO2ve 1	pO2ve 2	pCO2ve 2	pO2ve 3	pCO2ve 3	pO2ve 4	pCO2ve 4
n	42	37	26	24	24	22	23	20
M	504	9	434	8,6	444,5	8,2	499	8,1
P 25	372,7	5,1	324	6,1	329,7	6	353	5
P 75	569,2	14,7	605,7	11,6	536,7	9,63	560	11,3

(pO2ve: presión parcial de O2 en sangre de la primera vena pulmonar (derecha); pCO2ve1: presión parcial de CO2 en sangre de la primera vena pulmonar (derecha); pO2ve2: presión parcial de O2 en sangre de la segunda vena pulmonar (derecha); pCO2ve2: presión parcial de CO2 en sangre de la segunda vena pulmonar (derecha); pO2ve3: presión parcial de O2 en sangre de la tercera vena pulmonar (izquierda); pCO2ve3: presión parcial de CO2 en sangre de la tercera vena pulmonar (izquierda); pO2ve4: presión parcial de O2 en sangre de la cuarta vena pulmonar (izquierda); pCO2ve4: presión parcial de CO2 en sangre de la cuarta vena pulmonar (izquierda); P25-75: percentil 25-75).

En las tabla 43 podemos observar las gasometrías de las venas pulmonares de donantes reales.

Tabla 43: Gasometrías de las venas pulmonares de los donantes reales.

	pO2ve 1	pCO2ve 1	pO2ve 2	pCO2ve 2	pO2ve 3	pCO2ve 3	pO2ve 4	pCO2ve 4
n	26	23	18	16	17	15	17	14
M	529	8	467,5	7,5	473	9	537	9,4
P25	427	5	356,7	6,1	371	6	380	5,7
P75	600	14,5	652,2	9,9	571,5	10	580	12,7

(pO2ve: presión parcial de O2 en sangre de la primera vena pulmonar (derecha); pCO2ve1: presión parcial de CO2 en sangre de la primera vena pulmonar (derecha); pO2ve2: presión parcial de O2 en sangre de la segunda vena pulmonar (derecha); pCO2ve2: presión parcial de CO2 en sangre de la segunda vena pulmonar (derecha); pO2ve3: presión parcial de O2 en sangre de la tercera vena pulmonar (izquierda); pCO2ve3: presión parcial de CO2 en sangre de la tercera vena pulmonar (izquierda); pO2ve4: presión parcial de O2 en sangre de la cuarta vena pulmonar (izquierda); pCO2ve4: presión parcial de CO2 en sangre de la cuarta vena pulmonar (izquierda); P25-75: percentil 25-75).

En las tablas 44 y 45 se exponen las gasometrías arteriales halladas en los donantes en los que se realizó preservación y en los donantes reales respectivamente.

Tabla 44: Gasometrías de las arterias pulmonares de los donantes en los que se realiza preservación.

	pO2art	pCO2art
Válidos	35	32
Mediana	22	38,0
P25	10	17,5
P 75	50	66,7

(pO2art: presión parcial de O2 en sangre de la arteria pulmonar; pCO2art: presión parcial de CO2 en sangre de la arteria pulmonar; P25-75: percentil 25-75).

Tabla 45: Gasometrías de las arterias pulmonares de los donantes reales.

	pO2art	pCO2art
Válidos	21	20
Mediana	20	54,6
P25	9,0	19,2
P 75	36,5	70,3

(pO2art: presión parcial de O2 en sangre de la arteria pulmonar; pCO2art: presión parcial de CO2 en sangre de la arteria pulmonar, P25-75: percentil 25-75).

De los 78 donantes a los que se les realizó la preservación pulmonar tópica en 49 ocasiones encontramos registro de la diferencia en la PO2 entre la arteria y venas pulmonares izquierdas y en 48 ocasiones entre la arteria y venas pulmonares derechas (tabla 46).

Tabla 46: Gasometrías arteriales pulmonares de los donantes reales.

	Diferencia >300 mmHg PO2 entre arteria y venas pulmonares				Total	
	si		no			
	n	%	n	%	n	%
VPI	40	83,3	8	16,7	48	100
VPD	39	79,6	10	20,4	49	100

(VPI: venas pulmonares izquierdas, VPD: venas pulmonares derechas).

En los 32 donantes reales se determinaron gasometrías en la arteria pulmonar y en la venas pulmonares; siendo la diferencia de PO₂ mayor a 300 mmHg en 29 pulmones derechos y en 32 izquierdos lo que corresponden a los 32 pulmones izquierdos donados y a los 28 derechos donados y 1 pulmón perdido por un tiempo de preservación superior a 240 minutos.

Para el análisis comparativo se crea la variable PO₂ venosa mínima, donde se asume el valor mínimo de las cuatro gasometrías venosas de las cuatro venas pulmonares siendo la mediana de PO₂ venosa mínima (n=26) de 472 mmHg con un RIC 360,5-581,0.

16.4- Resultados descriptivos de los receptores:

16.4.1- Características epidemiológicas y clínicas de los receptores:

Se realizaron 33 trasplantes de pulmón en 33 receptores pulmonares, de estos 28 (84,85%) eran hombres y 5 (15,15%) eran mujeres. La mediana de edad fue 50 con un RIC de 37,5-58. Un 12% (4) de los receptores fueron mayores de 60 años. La mediana de días en lista de espera fue 150 días con un RIC de 42-254.

Debido a que un receptor falleció en las primeras 24 hs, para el análisis descriptivo de las variables del receptor tendremos n=33 previa a la realización del trasplante y n=32 tras la realización de este ya que incluir a este receptor podría alterar el análisis comparativo debido a su escaso tiempo de supervivencia.

En la tabla 47 se expone el grupo sanguíneo de los receptores.

Tabla 47: Grupos sanguíneos de los receptores pulmonares.

Grupo	Frecuencia	Porcentaje
A	16	48,49
AB	2	6,06
B	3	9,09
O	12	36,36
Total	33	100,0

El 87,87 % (29) receptores eran Rh positivo.

2 receptores estaban ingresados en el hospital antes de la realización del trasplante.

Las enfermedades causales por las que se indicó el trasplante pulmonar se especifican en la tabla 48.

Tabla 48: Enfermedad causal del trasplante pulmonar.

	Frecuencia	Porcentaje
EPOC	15	45,44
Fibrosis Quística	5	15,15
FPI	11	33,33
Sarcoidosis	1	3,04
EPOC+FPI	1	3,04
Total	33	100

(FPI: Fibrosis pulmonar idiopática, EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica).

En 4 pacientes con FPI se catalogó esta de Neumonía intersticial usual, en los otros 7 pacientes no se pudo clasificar a estos pacientes. En 1 caso coexistían la FPI y enfisema. En otro caso de EPOC la causa fue un pulmón del Crack y en 2 ocasiones por déficit de alfa 1 antitripsina.

Las características clínicas y funcionales de los receptores del trasplante pulmonar se especifican a continuación; en las tablas 49, 50 y 51 y en la figura 35.

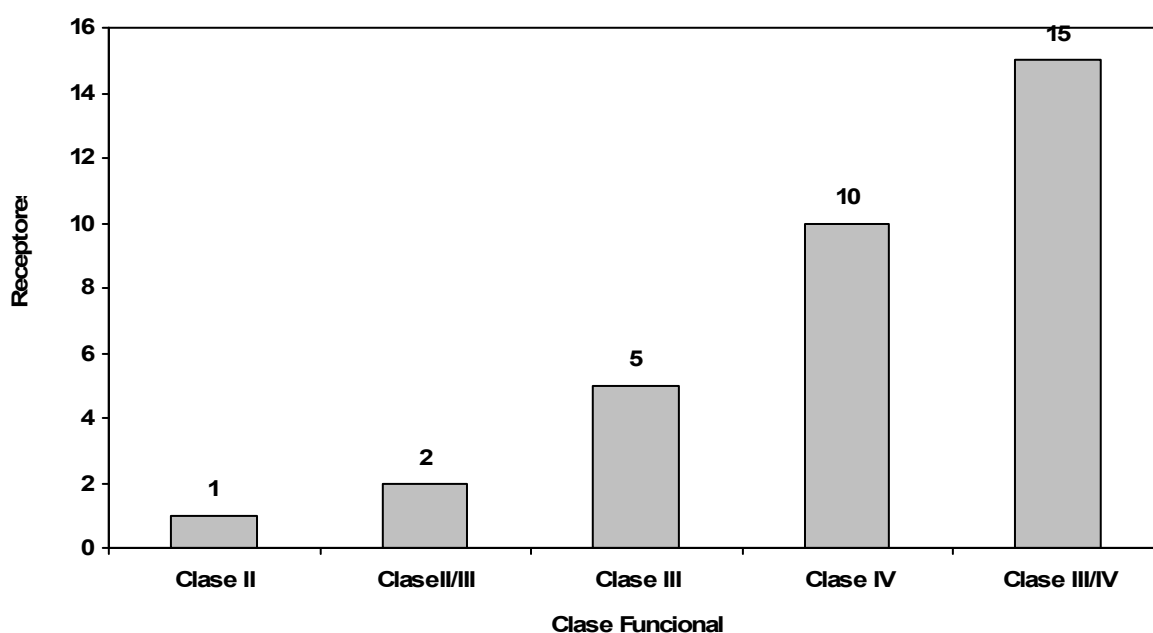


Figura 35: Clase funcional de los receptores.

La gran mayoría (43,75%) de los receptores estaban entre la clase funcional III y la IV. En 9 receptores no se detectó una HTP significativa, 16 presentaban algún grado y en 5 ocasiones no se intentó determinar (desconocida).

Tabla 49: Hipertensión pulmonar previa al trasplante.

	Frecuencia	Porcentaje
Leve	6	18,18
Moderada	5	15,15
Severa	5	15,15
No HTP	9	27,27
No calculo posible	3	9,1
Desconocida	5	15,15
Total	33	100,0

(HTP: hipertensión pulmonar)

Destaca el porcentaje elevado de ex-fumadores y factores de riesgo cardiovascular entre los receptores (tablas 50 y 51).

Tabla 50: Características clínicas de los receptores.

	DM		DL		HTA		Osteoporosis	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Si	8	24,3	7	21,2	5	15,2	8	24,2
No	25	75,7	26	78,8	28	84,8	25	75,8
Total	33	100	33	100	33	100	33	100

(DM: diabetes mellitus; DL: dislipemia; HTA: hipertensión arterial).

Más de la mitad de los receptores presentaban una cirugía previa, entre ellos, un 12% una cirugía torácica. De los 4 pacientes intervenidos previamente de cirugía torácica 1 era un receptor previamente trasplantado que desarrolló Bronquiolitis Obliterante y un deterioro funcional por lo que se realizó un retrasplante, 1 precisó una biopsia abierta pulmonar, 1 se intervino por una eventración diafragmática secundaria a un traumatismo torácico y otro se intervino de una cirugía sobre una bulla.

Tabla 51: Características clínicas de los receptores.

	Ex-fumador		CI		QxTx previa		Qx previa	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Si	22	66,7	1	3	4	12,13	14	57,6
No	11	33,3	32	97	29	87,87	19	42,4
Total	33	100	33	100	33	100	33	100

(CI: cardiopatía isquémica; Qx previa: cirugía previa, Qx Tx previa: cirugía torácica previa).

Otros datos de comorbilidad fueron: 1 receptor presentaba enfermedad de Crohn, 1 Espondilitis Anquilopoyética, 2 habían padecido Tuberculosis pulmonar, 1 había sido intervenido de un Astrocitoma cerebral, 2 eran alérgicos a los B-lactámicos, 1 padecía hiperparatiroidismo primario, 2 padecían un déficit de alfa 1 antitripsina, 1 sufría un déficit congénito de factor VII, otro era un ex consumidor de cocaína, 1 había padecido un Ictus carotideo izquierdo y 1 enfermedad de Paget.

La determinación del estado serológico de los receptores se especifica en las tablas 52 y 53.

Tabla 52: Características serológicas de los receptores.

	CMV		VHB		VHC		HIV	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Pos	31	93,94	1	3,03	1	3,03	0	0
Neg	2	6,06	32	96,97	32	96,97	33	100
Total	33	100	33	100	33	100	33	100

(CMV: citomegalovirus; VHB: virus hepatitis B; VHC: virus hepatitis C; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana).

En un caso la IgM para CMV fue positiva siendo negativa la IgG positivizando la IgG a posteriori.

En ambos casos de positividad para anticuerpos para hepatitis B (ACVHB superficial) y C se determinó pcr que fue negativa. En 2 ocasiones el anticuerpo para el VHB core fue positivo con anticuerpo superficial negativo y pcr negativas.

Tabla 53: Características serológicas de los receptores.

	VVZ		EBV		Sífilis		Toxoplasma		VHS	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Pos	27	81,82	32	96,97	0	0	11	33,33	28	84,85
Neg	4	12,12	0	0	33	100	15	45,46	4	12,12
Perdido	2	6,06	1	3,03	0	0	7	21,21	1	3,03
Total	33	100	33	100	33	100	33	100	33	100

(EBV: virus de Epstein Barr; VHS: virus herpes simple, VVZ: virus varicela Zoster).

En un caso de VVZ la primera determinación fue dudosa siendo positiva en una segunda determinación.

Las características terapéuticas de los receptores previas al trasplante se exponen en la figura 36 y en las tablas 54 y 55.

En 22 receptores se utilizó tratamiento con corticoides inhalados (inh) y en 16 por vía oral (vo) o intravenosa (iv); de éstos, en 8 ocasiones de manera conjunta (Inh y oral o iv) y en 3 ninguna de las 2 vías de administración.

De los 22 receptores que estaban en tratamiento con corticoides inhalados la fluticasona (n=12; 54,54%) fue la más utilizada, seguida de la budesonida (n=6; 27,27%); en 4 ocasiones (18,18%) no se pudo recabar información sobre el tipo de corticoide inhalado.

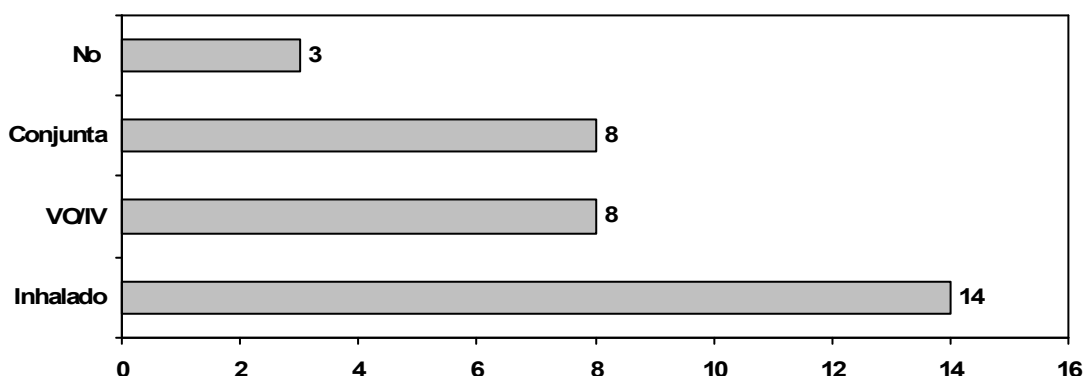


Figura 36: Tratamiento corticoideo de los receptores.

De los 16 receptores que recibían tratamiento vía oral o intravenoso en tratamiento con prednisona estaban 12 (75%); metilprednisolona 3 (18,75%) y con deflazacort 1 (6,25%).

De los receptores, 2 (6,06%) estaban ingresados en el momento del trasplante; 4 (12,12%) estaban con ventilación mecánica no invasiva y ninguno con ventilación mecánica invasiva previa a la realización del trasplante (tabla 54).

Tabla 54: Necesidad de ventilación mecánica previa al trasplante.

	Receptores	
	n	%
VMI	0	0
VMNI	4	12,1
No VM	29	87,9

(VMI: ventilación mecánica invasiva; VMNI: ventilación mecánica no invasiva; No VM: no ventilación mecánica).

Con tratamiento antimicrobiano previo al trasplante estaban 11 receptores, 4 (36,36%) por vía inh, 4 (36,36%) por vo e inh, 2 (18,18%) por vía iv y 1 (9,1%) por vo. En la tabla 55 se exponen los antibióticos que recibieron.

Tabla 55: Tratamiento antimicrobiano previo al trasplante.

Antimicrobianos:	Receptores	
	n	%
Azol	1	9,09
Betalactámico	1	9,09
Betalactámico + Aminoglucósido	1	9,09
Cotrimoxazol + Aminoglucósido + Macrólido	1	9,09
Polimixina	4	36,37
Polimixina + Macrólido	1	9,09
Polimixina + Quinolona	1	9,09
Quinolona + Aminoglucósido + Azol	1	9,09
Total	11	100

16.4.2- Estancia hospitalaria y complicaciones postoperatorias:

La mediana de días en lista de espera para el trasplante fue de 150 días con un RIC de 42-254.

Se realizaron 20 (60,6%) trasplantes bipulmonares y 13 (39,4%) trasplantes unipulmonares, 8 izquierdos y 5 derechos, en el 100% de los trasplantes el líquido de preservación fue el Perfadex (n=33). Se realizó el trasplante con CEC en 6 ocasiones (18,18%) y en 3 (9,09%) se decidió por el equipo quirúrgico realizar reducción del volumen pulmonar.

Se ha excluido uno de los receptores para los resultados descriptivos de las complicaciones a los 30 días del trasplante ya que falleció en menos de 24 horas.

La mediana de estancia en UCI-Unidad de cuidados postoperatorios fue de 10 días (RIC 7-23); 2 receptores requirieron reingreso (uno por ACVA y otro por reintervención quirúrgica) con una mediana de estancia de 5,5 días y un RIC de 5-6 días. La mediana de estancia hospitalaria fue de 34,5 días (RIC 26,5-59,75).

La mediana de tiempo de intubación fue 48 horas con un RIC de 36-144 horas, un tiempo mínimo de 10 hs y un máximo de 240 hs.

En 10 receptores se requirió realizar reintubación por insuficiencia respiratoria o mala mecánica respiratoria y en 15 se realizó traqueostomía (tabla 56).

La mediana de tiempo de ventilación mecánica, hasta la liberación total de esta, fue de 7 días (RIC de 2-21 días), el mínimo tiempo de VM fue de 0,42 días y el máximo 142.

Tabla 56: Necesidad de traqueostomía y reintubación.

	ReIOT		Traqueostomía	
	n	%	n	%
Si	10	31,2	15	53,1
No	22	68,8	17	46,9
Total	32	100	32	100

(ReIOT: reintubación orotraqueal).

La mediana de tiempo de permanencia de la traqueostomía fue de 21 días (RIC 16-49 días).

De los 32 receptores desarrollaron complicaciones quirúrgicas 18 de ellos (56,3%). Las complicaciones quirúrgicas en el mes siguiente al trasplante se enumeran en las tablas 57, 58 y 59.

Tabla 57: Complicaciones quirúrgicas.

	Dehiscencia bronquial		Dehiscencia Herida qx		Estenosis Bronquial		Broncomalacia	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Si	2	6,3	3	9,4	0	0	0	0
No	30	93,8	29	90,6	32	100	32	100
Total	33	100	32	100	32	100	32	100

(Dehiscencia Herida qx: dehiscencia de herida quirúrgica)

La complicación más frecuente fue el neumotórax (40,6%). El porcentaje de otras complicaciones quirúrgicas fue bajo.

Tabla 58: Complicaciones quirúrgicas.

	Hemotórax		Fist. Bronquial		NTX		Disf. frénica	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Si	4	12,5	0	0	13	40,6	1	3,1
No	28	87,5	32	100	19	59,4	31	96,9
Total	32	100	32	100	32	100	32	100

(Fist. bronquial: fístula bronquial; NTX neumotórax; Disf. frénica: disfunción frénica)

Tabla 59: Complicaciones quirúrgicas.

	TVP		Infección qx		PCV	
	n	%	n	%	n	%
Si	0	0	1	3,1	1	3,1
No	32	100	31	96,9	31	96,9
Total	32	100	32	100	32	100

(TVP: trombosis venosa profunda; Infección qx: infección quirúrgica; PCV: parálisis de cuerda vocal izquierda)

Los pacientes que sufrieron dehiscencia bronquial y dehiscencia de herida quirúrgica son reintervenidos en el 100% de las ocasiones, ninguno de estos, falleció a lo largo del mes postoperatorio. Aquellos que presentaron hemotórax precisaron intervención en todos los casos, todo lo contrario ocurre en los casos de neumotórax, ya que todos se solucionaron con medidas conservadoras. El 50% (2) de los pacientes que sufrieron hemotórax fallecieron y de estos, el 50% (1) falleció debido al hemotórax.

De los 32 receptores, 25 de ellos (78,1%) desarrollaron complicaciones médicas. Las complicaciones médicas del mes siguiente al trasplante se enumeran en las tablas 60 y 61.

Tabla 60: Complicaciones médicas.

	FRA		Digestivas		Metabólicas	
	n	%	n	%	n	%
Si	6	18,8	6	18,8	6	18,8
No	26	81,2	26	81,2	26	81,2
Total	32	100	32	100	32	100

(FRA: fracaso renal agudo)

De los 6 pacientes que desarrollaron fracaso renal, 3 requirieron técnicas de depuración extrarrenal; los 3 continuaron con estas técnicas hasta su fallecimiento, que ocurrió en 2 ocasiones antes del mes.

En 2 receptores se desarrolló diarrea, en una ocasión se detectó una toxina de *Clostridium difficile*; en otros 2 se produjeron íleos paralíticos por un periodo superior a

7 días; en uno de los receptores se produjo una hemorragia digestiva alta por una lesión de Dieulafoy y en otro se produjo una isquemia mesentérica con un fallo hepático asociado, CID y hemoperitoneo.

De los 6 receptores que sufrieron complicaciones metabólicas en 4 ocasiones se produjo DM secundaria a esteroides que requirió pauta de insulina durante un tiempo superior a 7 días y en 2 ocasiones HTA que requirió de tratamiento antihipertensivo.

Tabla 61: Complicaciones médicas.

	Neurológicas		Arritmias		Leucopenia	
	n	%	n	%	n	%
Si	14	43,8	10	31,2	7	21,9
No	18	56,3	22	68,8	25	78,1
Total	32	100	32	100	32	100

Dentro de las complicaciones neurológicas se produjeron 2 (6,25%) casos de encefalopatía anóxica, 4 (12,5%) de polineuropatía del enfermo crítico; 7 (21,9%) casos de síndrome confusional, y 2 infartos isquémicos cerebrales (6,25%).

En 8 casos se produjeron episodios de fibrilación auricular, en un caso bloqueo auriculoventricular completo con ritmo de escape nodal, en un caso flutter auricular y en otro taquicardia ventricular que se revirtió a ritmo sinusal.

Solo en dos ocasiones persistió la arritmia al mes de la intervención, en ambos casos fue la fibrilación auricular.

Se produjo un caso de pericarditis postquirúrgica y otro de miopatía esteroidea.

En 19 ocasiones se presentó la lesión de isquemia reperfusión (tablas 62 y 63).

Tabla 62: Lesión de isquemia reperfusión.

	Isquemia reperfusión	
	n	%
Si (DPI G1-G2-G3)	19	59,4
No (DPI G0)	13	40,6
Total	32	100

(DPI: Disfunción Primaria del Injerto).

Tabla 63: Grado de Lesión de isquemia reperfusión.

	Isquemia reperfusión	
	n	%
G0	13	40,6
G1	4	12,5
G2	6	18,8
G3	9	28,1

La mediana de tiempo de VM de estos pacientes fue de 10 días.

Tabla 64: Ventilación mecánica en pacientes que presentaron Disfunción Primaria del Injerto.

Mediana	10,00
Mínimo	0,42
Máximo	52
P 25	2,00
P 75	24,00

En la tabla 65 se puede observar el número de receptores que presentó rechazo durante el primer mes y el tipo de este. Todos los rechazos fueron agudos.

Tabla 65: Tipos de Rechazo.

	Hiperagudo		Agudo		Ambos	
	n	%	n	%	n	%
Si	0	0	12	37,5	0	0
No	32	100	20	62,5	32	100
Total	32	100	32	100	32	100

En 7 (58,3%) ocasiones se confirmó la presencia de rechazo por anatomía patológica (tabla 66). Todos los receptores que presentaron rechazo agudo lo hacen únicamente en una ocasión.

Tabla 66: Grado de Rechazo agudo.

	Grado	
	n	%
Mínimo	1	14,3
Leve	3	42,8
Moderado	2	28,6
Severo	0	0,0
Mínimo-Leve	1	14,3

En el 100% de los pacientes en los que se sospechó rechazo se pautaron bolus de corticoides.

El total de receptores recibieron inmunosupresión según el protocolo específico de trasplante pulmonar del hospital receptor.

En 13 de los 32 pacientes se realizó un cambio de inmunosupresión a decisión del equipo trasplantador por diversos motivos, siendo los más frecuentes la leucopenia como efecto secundario y la presencia de rechazo (tabla 67).

Tabla 67: Cambio de Inmunosupresión.

Causa	n	%
Citopenias	6	46,1
Rechazo	3	23,1
Desconocida	2	15,4
No niveles	1	7,7
Neurotoxicidad	1	7,7
Total	13	100

(No niveles: no se consiguieron niveles adecuados de ciclosporina).

16.4.3- Complicaciones infecciosas de los receptores:

30 de los receptores recibieron profilaxis para CMV con ganciclovir iv y a posteriori cuando se toleraba la vía digestiva con valganciclovir. En 2 ocasiones no se recibió tratamiento profiláctico para CMV.

La determinación serológica para el CMV de donante y receptor se especifica en la tabla 68.

El total de receptores recibieron tratamiento profiláctico con antifúngico y antibióticos según los protocolos de cada hospital.

Tabla 68: Presencia de Citomegalovirus en donante y receptor.

	CMV Donante	CMV Receptor
1	pos	pos
2	pos	pos
3	pos	pos
4	pos	pos
5	neg	pos
6	pos	pos
7	pos	pos
8	pos	pos
9	pos	pos
10	pos	pos
11	pos	pos
12	pos	pos
13	neg	pos
14	pos	pos
15	pos	neg
16	pos	pos
17	pos	neg
18	pos	pos
19	neg	pos
20	pos	pos
21	pos	pos
22	pos	pos
23	neg	pos
24	pos	pos
25	pos	pos
26	pos	pos
27	pos	pos
28	pos	pos
29	pos	pos
30	pos	pos
31	pos	pos
32	pos	pos
33	pos	pos

(pos: positivo y neg: negativo).

En 18 (54,55%) receptores se aislaron microorganismos previamente a la realización del trasplante (esputos en consulta o broncoaspirados o lavado bronquioalveolar en quirófano). Los aislamientos microbiológicos de los receptores (previos al trasplante) se exponen en la tablas 69 y 70.

Tabla 69: Aislamientos microbiológicos previos al trasplante.

	G+		G-		Aspergillus	
	n	%	n	%	n	%
Si	5	27,8	11	61,1	4	22,2
No	13	72,2	7	38,9	14	77,8
Total	18	100	18	100	18	100

(G+: gérmenes Gram positivos; G-: gérmenes Gram negativos)

Tabla 70: Aislamientos microbiológicos previos al trasplante.

	Candida		P. jiroveci		TBC	
	n	%	n	%	n	%
Si	6	33,3	0	0	0	0
No	12	66,7	18	100	18	100
Total	18	100	18	100	18	100

(P. jiroveci: Pneumocistis jiroveci, TBC: Micobacterium tuberculosis)

En 6 (33,3%) ocasiones los aislamientos son polimicrobianos.

En 10 ocasiones los aislamientos microbiológicos son positivos en esputos, en 4 en BAS y esputos, en 3 ocasiones en BAS y en 1 en BAS y BAL.

En la figura 37 se especifican los gérmenes aislados. El germen más frecuente es la *Pseudomonas* que en todos los casos es *aeruginosa*.

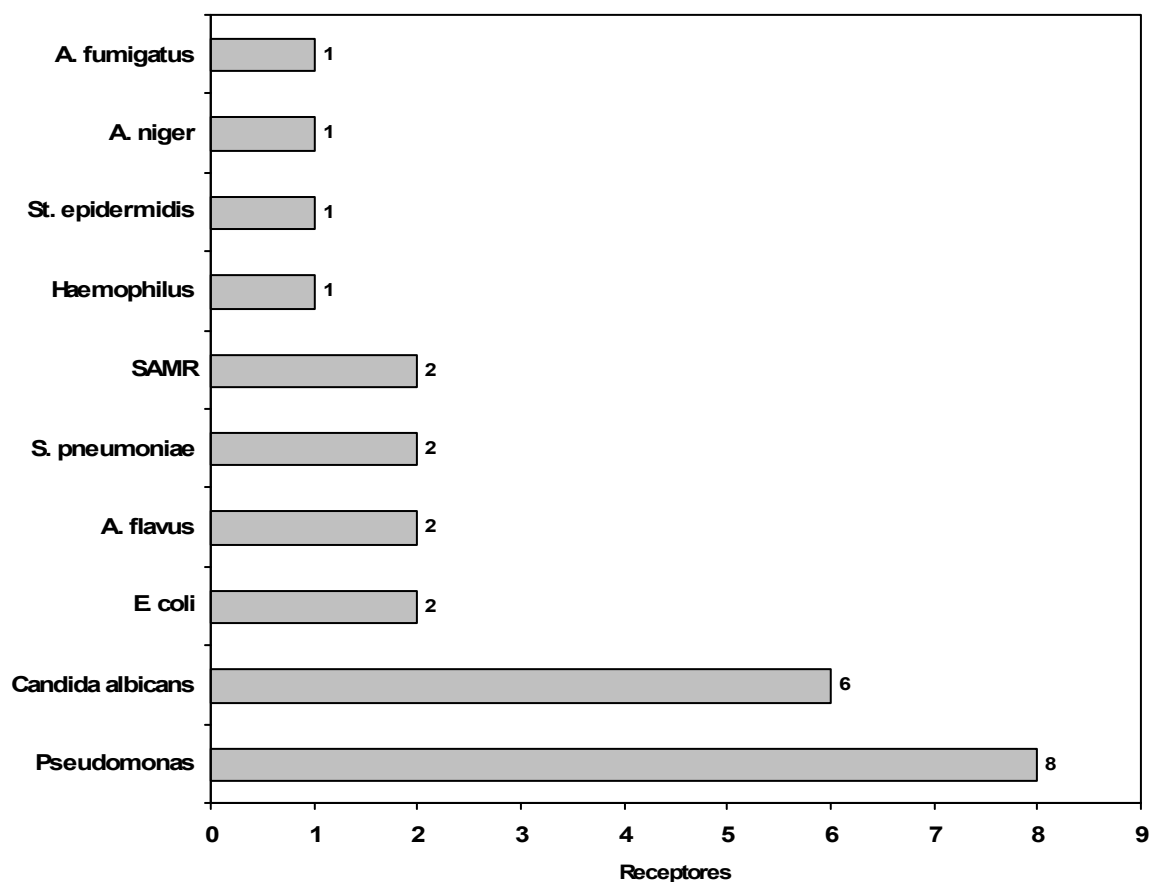


Figura 37: Aislamientos microbiológicos previos al trasplante en el receptor.

(A: Aspergillus; St: Staphilococcus; E: Escherichia; S: Streptococcus; SAMR: Staphilococcus meticilin resistente).

Durante los 30 días postoperatorios del trasplante, 25 (78,1%) receptores desarrollaron colonización o infección no condensante (traqueobronquitis) o ambas (colonización o infección previa o posterior a la colonización) (tabla 71). Siendo los gérmenes aislados más frecuentemente los Gram negativos.

Tabla 71: Presencia de colonización, traqueobronquitis o ambas.

	Colonización		Traqueobronquitis		Ambas	
	n	%	n	%	n	%
Presencia	14	56	7	28	4	16
Total	25	100	25	100	25	100

En las tabla 72 y 73 podemos observar el número de aislamientos microbiológicos por receptor.

Tabla 72: Gérmenes aislados en la colonización de vía aérea, traqueobronquitis o ambas.

	G+		G-		Aspergillus	
	n	%	n	%	n	%
Si	11	44	18	72	3	12
No	14	56	7	28	22	88
Total	25	100	25	100	25	100

(G+: gérmenes Gram positivos; G-: gérmenes Gram negativos)

Tabla 73: Gérmenes aislados en la colonización de vía aérea, traqueobronquitis o ambas.

	Candida		P. jiroveci		TBC	
	n	%	n	%	n	%
Si	8	32	0	0	0	0
No	17	68	25	100	25	100
Total	25	100	25	100	25	100

(P. jiroveci: Pneumocistis jiroveci, TBC: Micobacterium tuberculosis)

En 7 (28%) ocasiones los aislamientos fueron polimicrobianos.

Entre los 25 receptores los aislamientos microbiológicos fueron positivos en BAS en 7; en aspirados endotraqueales en 5; en BAL 1; en AET y BAS 4; en BAS y BAL 1; en BAL y AET 1; en BAS y Biopsia endobronquial 3; en BAS, Bx y BAL 1 y en AET, BAS y BAL 2.

Entre los gérmenes aislados destacan los Gram negativos (figura 38).

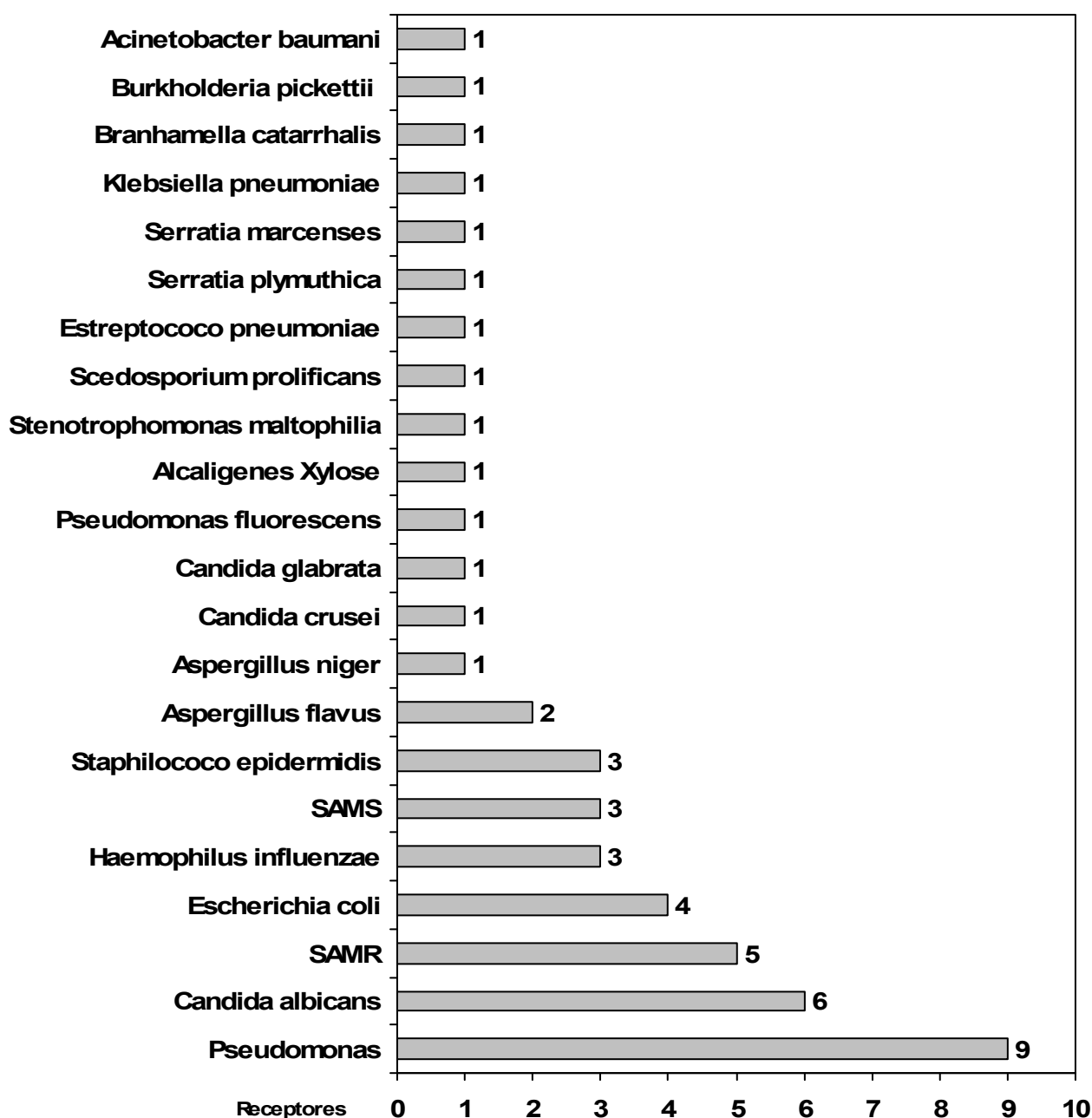


Figura 38: Aislamientos microbiológicos de la colonización-traqueobronquitis.

(SAMR: *Staphylococcus aureus* metilicilina resistente, SAMS: *Staphylococcus aureus* metilicilina sensible)

Durante el primer mes postoperatorio 10 receptores (31,3%) desarrollaron neumonía. Solo 1 de los receptores presentó 2 episodios de neumonía durante este periodo, el resto la desarrolló en 1 ocasión. Los gérmenes Gram negativos fueron los más frecuentemente aislados (tabla 74). En 2 ocasiones no se pudo determinar el germen responsable de la neumonía (incluye uno de los episodios de neumonía del receptor que la presentó en 2 ocasiones). En las tablas 74 y 75 podemos observar el número de aislamientos microbiológicos por receptor.

Tabla 74: Gérmenes aislados en la neumonía.

	G+		G-		Aspergillus	
	n	%	n	%	n	%
Si	2	20	6	60	0	0
No	8	80	4	40	10	100
Total	10	100	10	100	10	100

(G+: gérmenes Gram positivos; G-: gérmenes Gram negativos)

Tabla 75: Gérmenes aislados en la neumonía.

	Candida		P. jiroveci		TBC	
	n	%	n	%	n	%
Si	2	20	0	0	0	0
No	8	80	10	100	10	100
Total	10	100	10	100	10	100

(P. jiroveci: Pneumocistis jiroveci, TBC: Micobacterium tuberculosis)

En 2 ocasiones se aisló CMV considerando a este patógeno como el responsable de la neumonía (figura 39).

En 2 (20%) ocasiones (en 2 receptores diferentes) los aislamientos fueron polimicrobianos.

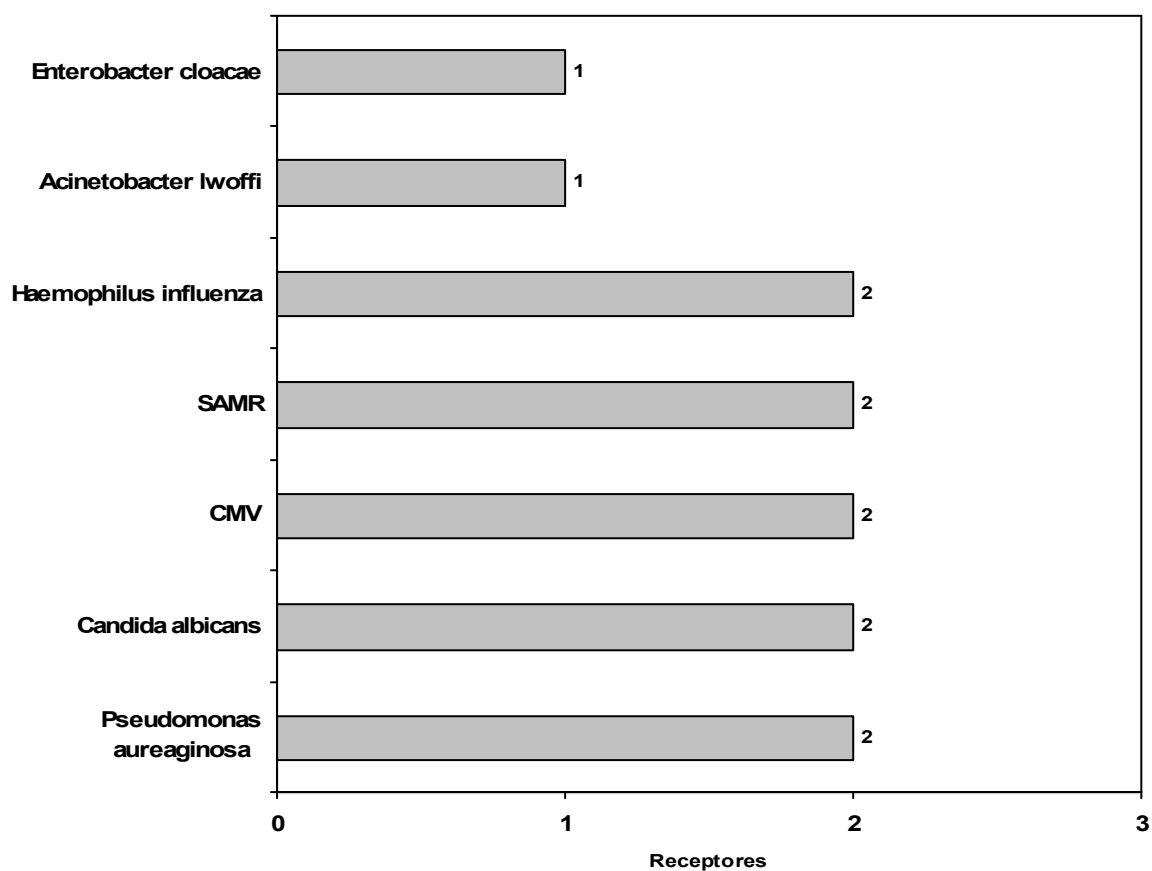


Figura 39: Aislamientos microbiológicos en la neumonía.

(SAMR: Staphilococcus aureus Meticilin resistente, CMV: Citomegalovirus)

Entre los 10 receptores que presentaron neumonía los aislamientos microbiológicos fueron positivos en BAS en 3; en AET en 2; en BAL 4 y en 1 de los receptores los cultivos no aportaron información.

16.4.4- Resultados funcionales:

La mediana de FEV1 previa a la realización del trasplante fue 830 ml (RIC 562,5-1957,5) siendo su porcentaje ideal respecto a la talla y el peso del 25% (RIC 18-51,5). Al mes postranplante la FEV1% fue de 76% (RIC 51,4-89,8) (tabla 76).

Tabla 76: FEV1 previa a la realización del trasplante y al mes.

	FEV1 (Prev)	FEV1% (Prev)	FEV1 (mes)	FEV1% (mes)
n	33	33	21	21
Mediana	830	25	2560	76
P25	562,5	18	1610	51,4
P75	1957,5	51,5	3075	89,8

(Prev: previa a la realización del trasplante; P25-75: percentil 25-75).

La mediana de FVC previa a la realización del trasplante fue 1725 ml (RIC 1217,5-2747,5) siendo su relación porcentual ideal respecto a la talla y el peso del 47% (RIC 35-63). La mediana de FVC al mes del trasplante fue 2390 ml (RIC 2090-3815) siendo su relación porcentual ideal respecto a la talla y el peso del 64% (RIC 52,4-85) (tabla 77).

Tabla 77: FVC previa a la realización del trasplante y al mes.

	FVC (Prev)	FVC% (Prev)	FVC (mes)	FVC% (mes)
n	33	33	21	21
Mediana	1725	47	2390	64
P25	1217,5	35	2090	52,4
P75	2747,5	63	3815	85

(Prev: previa a la realización del trasplante; P25-75: percentil 25-75).

La mediana de PAFI previa a la realización del trasplante fue 261 (RIC 212-289). La mediana de pO2 55 (RIC 47-63) y la de pCO2 43,6 (RIC 38-49,2) (tabla 78).

La mediana de Peep al ingreso en las unidades de críticos fue 6,5 (RIC 5-10)

Tabla 78: PAFI previas al trasplante, al ingreso en UCI y al mes postrasplante.

	Previa al trasplante	Ingreso UCI	Postrasplante
n	31	28	22
Mediana	261	265,5	354,5
P25	212	133	306,7
P75	289	336,7	383

(P25-75: percentil 25-75).

16.4.5- Mortalidad al mes de los receptores:

Durante el mes postoperatorio, 1 receptor falleció en las primeras 48 hs considerándose una muerte perioperatoria. Los otros 3 receptores que fallecieron durante el mes postoperatorio presentaron la evolución en el mes postoperatorio que se expone en la tabla 79.

Tabla 79: Características de los pacientes fallecidos durante el mes postoperatorio.

Paciente	Causa	DPI	Rechazo	C. Médicas	C. Quirúrgicas	Neumonía
1	Shock hemorrágico.	si (G1)	si	si	si	no
2	Shock hemorrágico.	si (G3)	no	si	si	si
3	ACVA/Neumonía.	si (G2)	no	si	si	si
4*	Shock séptico y hemorrágico.	-	-	-	-	-

(C: complicaciones; DPI: Disfunción Primaria del Injerto; ACVA: accidente cerebrovascular agudo; *: muerte perioperatoria).

16.5- Resultados comparativos de los donantes y el receptor:

Debido a que hubo 32 donantes de pulmón y 33 receptores para el análisis estadístico comparativo del tiempo de asistolia, RCP, preservación e isquemia caliente, del único donante del cual provienen dos pulmones, que se utilizan en dos trasplantes unipulmonares, se han duplicado estos tiempos, no afectando en ningún caso al análisis comparativo.

Para el análisis comparativo se excluyó también al receptor que sufrió una muerte perioperatoria (menos de 48 hs) por no poder desarrollar en el mes postoperatorio ningún evento.

El análisis comparativo univariado y multivariado se expondrá a continuación siendo cada variable de resultado analizada de manera independiente.

16.5.1- Variable resultado: neumonía en el primer mes.

Durante el periodo de estudio la incidencia de neumonía al mes fue de 31,3% (10).

16.5.1.a- Tiempos del proceso de donación.

La tabla 80 muestra las medianas junto con los rangos intercuartílicos de los tiempos para el grupo de pacientes con y sin diagnóstico de neumonía al mes. Sólo se aprecian diferencias estadísticamente significativas en la distribución de la variable tiempo de asistolia en minutos (figura 40) entre ambos grupos de estudio ($p=0,027$). Observamos que el grupo de pacientes que han desarrollado neumonía presentaron una mediana de tiempo de asistolia (mediana de las diferencias: 5) significativamente mayor que el grupo que no desarrollo dicho evento.

Tabla 80: Tiempos del proceso de donación y la presencia de neumonía al mes.

Características del proceso de donación	Neumonía		p	MD	IC95%
	Si n=10	NO n=22			
Tiempo de asistolia*	15 (7,7-17,0)	7,5 (5,0-15,0)	0,027	5	0,0;10,0
Tiempo de RCP*	102 (88,2-107,7)	104 (100,0-116,2)	0,237	-5	-20,0;4,0
T. Isquemia caliente*	110 (105,0-121,2)	115 (109,5-121,2)	0,356	-5	-15,0;5,0
T. preservación*	190 (147,5-222,5)	188,5 (169,5-201,2)	0,903	1,5	-30,0;35,0
T. isquemia fría*	436 (316,7-490,0)	400 (317,5-496,2)	0,669	21	-80,0;115,0
T. isquemia total*	750 (592,5-831,0)	695 (648,7-806,2)	0,792	12,5	-95,0;120,0

*: mediana (rango intercuartílico); IC95%: intervalo de confianza del 95%; MD: mediana de las diferencias.

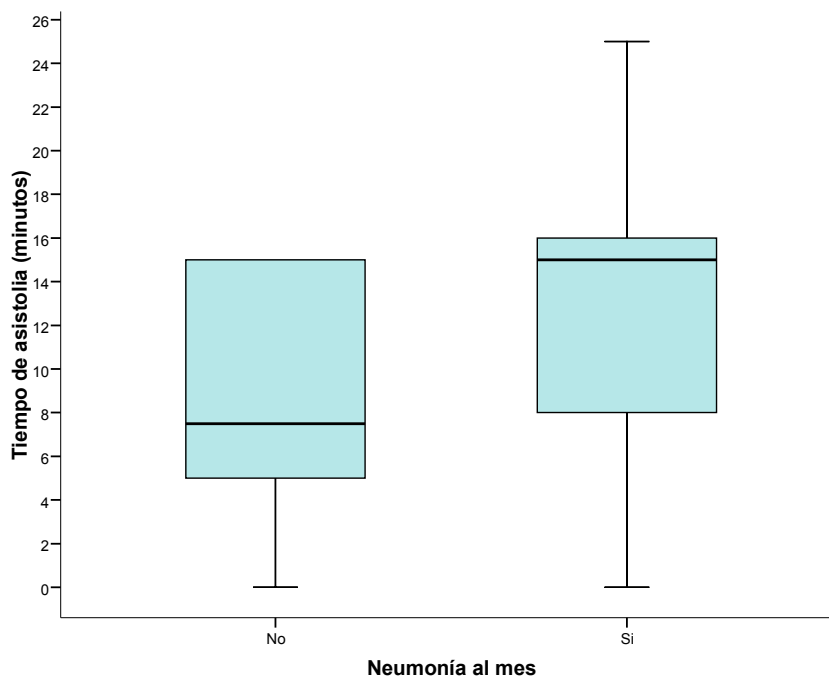


Figura 40: Diagrama de cajas del tiempo de asistolia medido en minutos en función del evento neumonía al mes.

La tabla 81 muestra los resultados del análisis multivariante introduciendo en el modelo de regresión logística la variable presencia de neumonía como variable dependiente dicotómica, y como variables independientes se introdujeron las variables de tiempos categorizadas por la mediana del total de la muestra. El objetivo de este análisis ajustado fue el estudio del efecto de cada uno de los tiempos del proceso de donación en la frecuencia de aparición de neumonía al mes. La variable tiempo de asistolia rozó el nivel de significación estadística ($p=0,053$) y se mostró como único factor independiente asociado. Los sujetos con un tiempo de asistolia superior a 10 minutos presentaron una frecuencia de neumonía 6 veces superior respecto a los sujetos inferior a 10 minutos.

Tabla 81: Análisis multivariante de los tiempos del proceso de donación para el evento neumonía al mes (n=32).

Tiempos del proceso de donación (minutos)	OR	IC95%	p
Tiempo de RCP			
≤103	1		
>104	1,2	0,2-6,9	0,812
Tiempo de asistolia			
≤10	1		
>10	6,0	0,8-42,3	0,053
Tiempo de preservación			
≤187	1		
>187	0,4	0,1-3,1	0,378
Tiempo de isquemia fría			
≤410	1		
>410	1,6	0,3-8,7	0,566

OR: Odds ratio; IC 95%: intervalo de confianza al 95%.

16.5.1.b- Gasometrías en el proceso de donación.

La tabla 82 muestra los valores gasométricos utilizados para la validación pulmonar y su posible influencia en la aparición de neumonía. Ninguno de los parámetros evaluados presentó diferencias significativas, observándose niveles superiores en los pacientes con neumonía en todos los parámetros excepto en la PCO2 venosa mínima.

Tabla 82: Gasometrías del proceso de donación y la presencia de neumonía al mes.

Características del proceso de donación	Neumonía				p	MD	IC95%
	Si	n	No	n			
PO2 venosa Mínima*	564 (427,5-760,0)	9	437 (342,5-529,0)	17	0,056	138	0,0;282,0
PCO2 venosa Mínima*	7 (6,0-12,6)	7	8 (5,0-12,7)	16	0,592	1	-3,0;5,3
PO2 arterial*	24 (5,5-33,5)	5	20 (9,2-46,5)	16	0,508	-5	-32,0;16,0

*: mediana (rango intercuartílico); IC95%: intervalo de confianza del 95%; MD: mediana de las diferencias.

16.5.1.c- Características del donante.

El grupo sanguíneo del donante tuvo una relación estadísticamente significativa con el desarrollo de neumonía durante el primer mes postrasplante (tabla 83). Los receptores con pulmones pertenecientes a donantes del grupo sanguíneo B desarrollaron en el 100% de los casos neumonía.

Tabla 83: Relación del grupo sanguíneo del donante con la presencia de neumonía al mes.

Grupo sanguíneo	Neumonía		p
	Si n=10	No n= 22	
A	4 (25)	12 (75)	0,041
AB	0 (0)	1 (100)	
B	3 (100)	0 (0)	
O	3 (25)	9 (75)	

La tabla 84 muestra la relación entre las características del donante evaluadas (edad, sexo, habito tabáquico, presencia de HTA, cardiopatía isquémica y causa de éxitus) con la presencia de neumonía al mes. Ninguna de las variables se asoció de manera estadísticamente significativa a la presencia de neumonía. Sólo la hipertensión arterial presentó una tendencia ($p < 0,10$), el riesgo de neumonía al mes en los pulmones pertenecientes a donantes con hipertensión arterial fue 2,8 veces mayor (RR: 2,8; IC 95%: 1,2-7,1) que en los de donantes sin hipertensión arterial.

Tabla 84: Relación de las características del donante con la presencia de neumonía al mes.

Características del donante	Neumonía		p	RR	IC95%
	Si n=10	NO n=22			
Edad*	45 (37,5-49,2)	46 (39,7-49,2)	0,880	0,0*	-7,0;6,0
Sexo					
Hombre	9 (29)	22 (71)	0,313	0,3	0,1-1,4
Mujer	1 (100)	0 (0)			
Fumador					
Si	2 (33,3)	4 (66,7)	1,000	1,1	0,3-3,8
No	8 (30,8)	18 (69,2)			
Cardiopatía isquémica					
Si	0 (0)	5 (100)	0,155	-	-
No	10 (37,0)	17 (63,0)			
Hipertensión arterial					
Si	4 (66,7)	2 (33,3)	0,060	2,8	1,2-7,1
No	6 (23,1)	20 (76,9)			
Causa de éxitus					
Muerte súbita	8 (29,6)	19 (70,4)	0,637	0,7	0,2-2,5
Otros	2 (40)	3 (60)			

: mediana (rango intercuartílico); RR: riesgo relativo; IC95%: intervalo de confianza del 95%; MD: mediana de las diferencias.

16.5.1.d- Características del receptor.

En la tabla 71 podemos observar que ninguna de las variables evaluadas del receptor (edad, sexo, cardiopatía isquémica, hipertensión arterial, DM, dislipemia, ex-fumador e hipertensión pulmonar) del receptor se relacionó con la presencia de neumonía.

El grado de hipertensión pulmonar del receptor previo al trasplante no se relacionó con la presencia de neumonía posterior al trasplante ($p=0,735$).

Tabla 85: Relación de las características del receptor con la presencia de neumonía al mes.

Características del receptor.	Neumonía		p	RR	IC95%
	Si n=10	NO n=22			
Edad*	49,5 (37,2-57,0)	50,5 (39,2-58,2)	0,940	-1,5**	-10,0;8,0
Sexo					
Hombre	8 (29,6)	19 (70,4)	0,637	0,7	0,2-2,5
Mujer	2 (40)	3 (60)			
Cardiopatía isquémica					
Si	0 (0)	1 (100)	1,000	-	-
No	10 (32,2)	21 (67,7)			
Hipertensión arterial					
Si	2 (40)	3 (60)	0,637	1,3	0,4-4,6
No	8 (29,6)	19 (70,4)			
Diabetes Mellitus					
Si	2 (25)	6 (75)	1,000	0,7	0,2-2,8
No	8 (33,3)	16 (66,7)			
Dislipemia					
Si	3 (42,9)	4 (57,1)	0,648	1,5	0,5-4,4
No	7 (28)	18 (72)			
Ex-fumador					
Si	7 (31,8)	15 (68,2)	1,000	1,1	0,3-3,3
No	3 (30)	7 (70)			
Hipertensión pulmonar					
Si	5 (33,3)	10 (66,7)	1,000	1,0	0,3-3,2
No	3 (33,3)	6 (66,7)			

*: mediana (rango intercuartílico); RR: riesgo relativo; IC95%: intervalo de confianza del 95%; **: mediana de las diferencias.

El tipo de trasplante (bipulmonar o unipulmonar) no se relacionó con el desarrollo de neumonía ($p=0,467$). Los receptores que recibieron un trasplante unipulmonar desarrollaron en el 23,1 % (3) de los casos neumonía frente al 36,8% (7) de los bipulmonares (RR 1,59 IC95%: 0,5-5,06).

El grupo sanguíneo del receptor tuvo una relación estadísticamente significativa ($p=0,037$) con el desarrollo de neumonía durante el primer mes postrasplante (tabla 72). El grupo sanguíneo que presentó mayor porcentaje (100%) de neumonía fue el grupo B.

Tabla 86: Relación del grupo sanguíneo del receptor con la presencia de neumonía al mes.

Grupo sanguíneo	Neumonía		p
	Si n=10	No n= 22	
A	3 (20)	12 (80)	0,037
AB	1 (50)	1 (50)	
B	3 (100)	0 (0)	
O	3 (25)	9 (75)	

16.5.2- Variable resultado: Colonización-infección en el primer mes.

Durante el periodo de estudio la incidencia de colonización-infección al mes fue de 78,1% (25).

16.5.2.a- Tiempos del proceso de donación.

Los tiempos relacionados con el proceso de donación y su influencia en el desarrollo de la colonización-infección se exponen en la tabla 87. En ella podemos observar como ningún tiempo se relaciona con la colonización-infección.

Tabla 87: Tiempos del proceso de donación y la colonización-infección.

Características del proceso de donación	Colonización-Infección		p	MD	IC95%
	Si n=25	NO n=7			
Tiempo de asistolia*	10 (5,0-15,0)	12 (5-16)	1	0	-7,0;5,0
Tiempo de RCP*	105 (99,0-112,5)	103 (83-105)	0,423	5	-6,0;20,0
T Isquemia caliente*	115 (109,0-122,5)	105 (105-120)	0,250	5	-7,0;15,0
T. preservación*	190 (169-207,5)	170 (145-220)	0,479	18	-25,0;42,0
T. isquemia fría*	420 (325-487,5)	410 (295-500)	0,945	5	-123,0;115,0
T. isquemia total*	705 (664,5-807,5)	685 (590-835)	0,855	5	-120,0;115,0

*: mediana (rango intercuartílico); IC95%: intervalo de confianza del 95%; MD: mediana de las diferencias.

La tabla 88 muestra los resultados del análisis multivariante introduciendo en el modelo de regresión logística la variable presencia de colonización-infección como variable dependiente dicotómica, y como variables independientes se introdujeron las variables de tiempos categorizadas por la mediana del total de la muestra.

Tabla 88: Análisis multivariante de los tiempos del proceso de donación para el evento colonización-infección al mes (n=32).

Tiempos del proceso de donación (minutos)	OR	IC95%	p
Tiempo de RCP			
<=103	1		
>104	1,91	0,28-12,9	0,499
Tiempo de asistolia			
<=10	1		
>10	0,38	0,05-2,82	0,332
Tiempo de preservación			
<=187	1		
>187	2,57	0,32-20,92	0,364
Tiempo de isquemia fría			
<=410	1		
>410	1,84	0,29-11,4	0,509

OR: Odds ratio; IC 95%: intervalo de confianza al 95%

16.5.2.b- Gasometrías en el proceso de donación.

La tabla 89 muestra los valores gasométricos utilizados para la validación pulmonar y su posible influencia con la aparición de esta complicación.

Tabla 89: Gasometrías del proceso de donación y la presencia de colonización- infección al mes.

Características del proceso de donación	Colonización-Infección				p	MD	IC95%
	Si	n	No	n			
PO2 venosa Mínima*	452 (350,0-532,0)	19	632 (364,0-760,0)	7	0,226	-159	-308,0;57,0
PCO2 venosa Mínima*	7 (5,0-9,0)	19	13 (8,2-38,7)	4	0,289	-4,9	-37,5;0,0
PO2 arterial*	16 (8,5-43)	17	30 (22,5-36,7)	4	0,214	-13	-27,0;28,0

*: mediana (rango intercuartílico); IC95%: intervalo de confianza del 95%; MD: mediana de las diferencias.

16.5.2.c- Características del donante.

El grupo sanguíneo del donante no tuvo una relación con el desarrollo de colonización- infección durante el primer mes postrasplante (tabla 90).

Tabla 90: Relación del grupo sanguíneo del donante con la presencia de Colonización-infección al mes.

Grupo sanguíneo	Colonización-infección		p
	Si n=10	No n= 22	
A	14 (87,5)	2 (12,5)	0,230
AB	1 (100)	0 (0)	
B	1 (33,3)	2 (66,7)	
O	9 (75)	3 (25)	

En la tabla 91 podemos observar que ninguna variable (edad, sexo, hábito tabáquico, presencia de HTA, cardiopatía isquémica y causa de éxitus) esta relacionada con el desarrollo de colonización-infección en el receptor en el primer mes.

Tabla 91: Relación de las características del donante con la presencia de colonización-infección al mes.

Características del donante	Colonización-Infección		p	RR	IC95%
	Si n=25	NO n=7			
Edad*	46 (38,0-49,5)	46 (38,0-49,0)	0,802	1,0**	-6,0;8,0
Sexo					
Hombre	24 (77,4)	7 (22,6)	1,000	0,8	0,3-1,9
Mujer	1 (100%)	0 (0)			
Fumador					
Si	6 (100)	0 (0)	0,296	1,3	1,1-1,7
No	19 (73,1)	7 (26,9)			
Cardiopatía isquémica					
Si	4 (80,0)	1 (20,0)	1,000	1,0	0,6-1,6
No	21 (77,8)	6 (22,2)			
Hipertensión arterial					
Si	3 (50,0)	3 (50,0)	0,101	0,6	0,3-1,3
No	22 (84,6)	4 (15,4)			
Causa de éxitus					
Muerte súbita	21 (77,8)	6 (22,2)	1,000	0,9	0,6-1,6
Otros	4 (80,0)	1 (20,0)			

*: mediana (rango intercuartílico); RR: riesgo relativo; IC95%: intervalo de confianza del 95%; **: mediana de las diferencias.

16.5.2.d- Características del receptor.

En la tabla 92 podemos observar que ninguna de las variables evaluadas del receptor (edad, sexo, cardiopatía isquémica, hipertensión arterial, DM, dislipemia, Ex-fumador e hipertensión pulmonar) del receptor se relacionó con la presencia de colonización-infección.

Tabla 92: Relación de las características del receptor con la presencia de colonización-infección al mes.

Características del receptor.	Colonización-Infección		p	RR	IC95%
	Si n=25	NO n=7			
Edad*	50 (37-56)	56 (48-59)	0,273	-6,0**	-16,0;3,0
Sexo					
Hombre	22 (81,5)	5 (18,5)	0,296	1,3	0,6-2,8
Mujer	3 (60)	2 (40)			
Cardiopatía isquémica					
Si	1 (100)	0 (0)	1	1,3	1,1-1,6
No	24 (77,4)	7 (22,6)			
Hipertensión arterial					
Si	4 (80)	1 (20)	1	1,0	0,6-1,7
No	21 (77,8)	6 (22,2)			
Diabetes Mellitus					
Si	8 (100)	0 (0)	0,150	1,4	1,1-1,8
No	17 (70,8)	7 (29,2)			
Dislipemia					
Si	7 (100)	0 (0)	0,3	1,4	1,1-1,8
No	18 (72)	7 (28)			
Ex-fumador					
Si	16 (72,7)	6 (27,3)	0,387	0,8	0,6-1,1
No	9 (90)	1 (10)			
Hipertensión pulmonar					
Si	11 (73,3)	4 (26,7)	0,615	0,8	0,6-1,2
No	8 (88,9)	1 (11,1)			

*: mediana (rango intercuartílico); RR: riesgo relativo; IC95%: intervalo de confianza del 95%; **: mediana de las diferencias.

El grado de hipertensión pulmonar del receptor previo al trasplante no se relacionó con la presencia de colonización-infección posterior al trasplante ($p=0,271$).

El tipo de trasplante (bipulmonar o unipulmonar) no se relacionó con el desarrollo de colonización-infección ($p=1,000$). Los receptores que recibieron un trasplante unipulmonar desarrollaron colonización-infección en el 76,9% (10); frente al 78,9%% (15) de los bipulmonares (RR 1.02; IC 95%: 0,7-1,49).

El grupo sanguíneo del receptor no tuvo una relación estadísticamente significativa ($p=0,210$) con el desarrollo de colonización-infección durante el primer mes postrasplante (tabla 93).

Tabla 93: Relación del grupo sanguíneo del receptor con la presencia de Colonización-infección al mes.

Grupo sanguíneo	Colonización-infección		p
	Si n=10	No n= 22	
A	13 (86,7)	2 (13,3)	0,210
AB	2 (100)	0 (0)	
B	1 (33,3)	2 (66,7)	
O	9 (75)	3 (25)	

16.5.3- Variable resultado: Rechazo en el primer mes.

Durante el periodo de estudio la incidencia de rechazo al mes fue de 37,5% (12).

16.5.3.a- Tiempos del proceso de donación.

Los tiempos relacionados con el proceso de donación y su influencia en el desarrollo de rechazo se exponen en la tabla 94. En ella podemos observar como ningún tiempo se relacionó con el rechazo en el mes siguiente al trasplante; observándose una tendencia no estadísticamente significativa con el tiempo de preservación ($p=0,083$) (figura 41). Siendo el tiempo de preservación mayor en el grupo de rechazo.

Tabla 94: Tiempos del proceso de donación y la presencia de rechazo.

Características del proceso de donación	Rechazo		p	MD	IC95%
	Si n=12	NO n=20			
Tiempo de asistolia*	10 (5,0-15,0)	10 (5,0-15,0)	0,921	0,0	-5,0;5,0
Tiempo de RCP*	104 (94,7-113,7)	103,0 (98,5-110,0)	0,830	0,5	-10,0;10,0
T Isquemia caliente*	112,5 (108,5-118,7)	117,5 (105,0-123,7)	0,922	0,0	-10,0;10,0
T. preservación*	200 (172,5-220,0)	176 (152,5-198,7)	0,083	20,0	-2,0;50,0
T. isquemia fría*	415,0 (329,2-503,7)	415,0 (315,0-475,0)	0,755	20,0	-83,0;90,0
T. isquemia total*	707,5 (671,2-808,7)	692,5 (592,5-822,2)	0,741	8,5	-90,0;110,0

*: mediana (rango intercuartílico); IC95%: intervalo de confianza del 95%; MD: mediana de las diferencias.

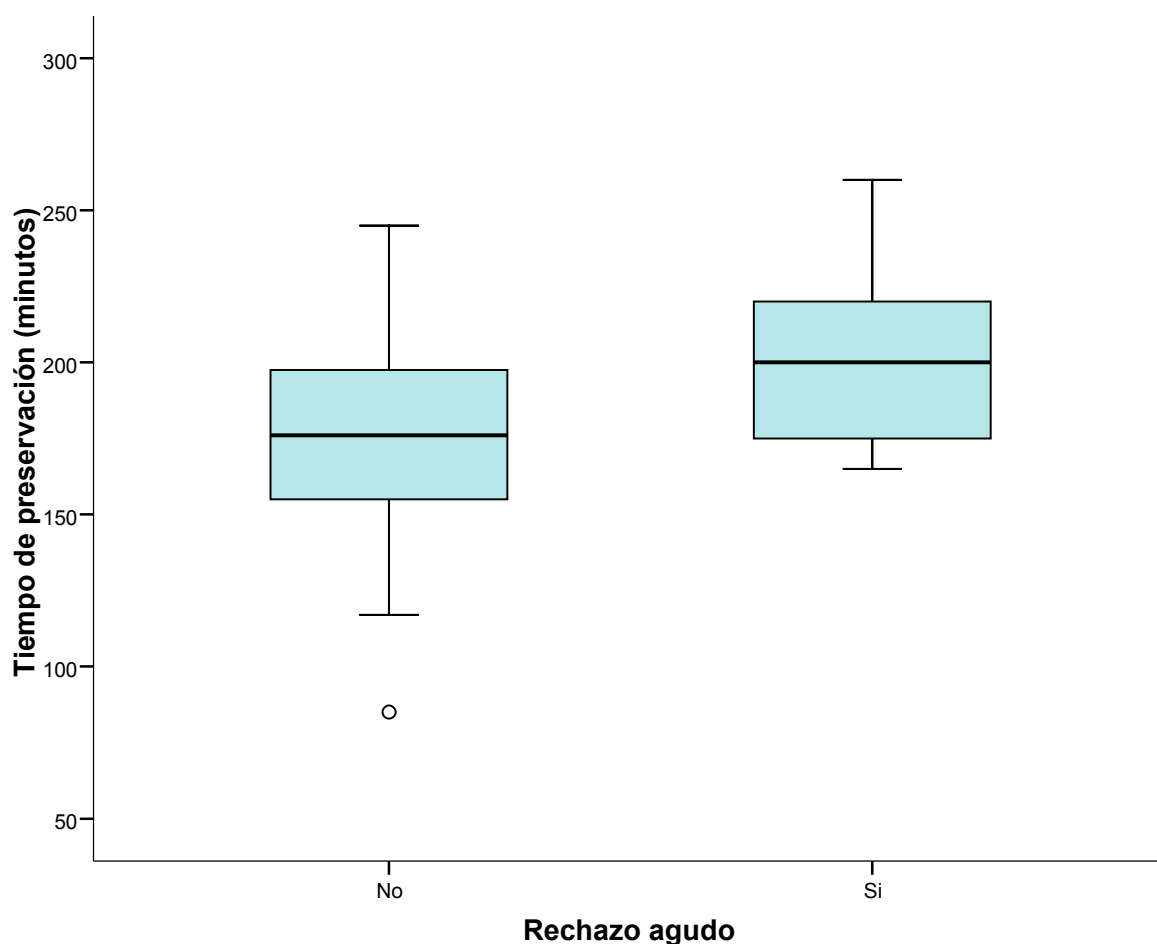


Figura 41: Diagrama de cajas del tiempo de preservación medido en minutos en función del evento rechazo agudo al mes.

La tabla 95 muestra los resultados del análisis multivariante introduciendo en el modelo de regresión logística la variable presencia de rechazo como variable dependiente dicotómica, y como variables independientes se introdujeron las variables de tiempos categorizadas por la mediana del total de la muestra.

Tabla 95: Análisis multivariante de los tiempos del proceso de donación para el evento rechazo al mes (n=32).

Tiempos del proceso de donación (minutos)	OR	IC95%	p
Tiempo de RCP			
≤103	1		
>104	1,14	0,25-5,32	0,863
Tiempo de asistolia			
≤10	1		
>10	0,98	0,19-4,99	0,981
Tiempo de preservación			
≤187	1		
>187	1,79	0,35-9,24	0,482
Tiempo de isquemia fría			
≤410	1		
>410	0,96	0,21-4,34	0,961

OR: Odds ratio; IC 95%: intervalo de confianza al 95%.

16.5.3.b- Gasometrías en el proceso de donación.

La tabla 96 muestra los valores gasométricos utilizados para la validación pulmonar y su posible influencia con la aparición de rechazo durante el mes postrasplante. Una mayor PO₂ en las venas pulmonares tendría una relación no significativa con la presencia de rechazo (p=0,091) (MD: 109 IC 95%: -34;217).

Tabla 96: Gasometrías del proceso de donación y la presencia de rechazo al mes.

Características del proceso de donación	Rechazo				p	MD	IC95%
	Si	n	No	n			
PO2 venosa Mínima*	526 (471,0-632,0)	11	382 (335,0-564,0)	15	0,091	109,0	-34,0;217,0
PCO2 venosa Mínima*	8 (5,0-9,0)	11	7,5 (5,0-14,4)	12	0,805	-0,9	-6,3;3,0
PO2 arterial*	22 (11,5-99,5)	9	20 (8,2-36,0)	12	0,355	6,5	-11,0;61,0

*: mediana (rango intercuartílico); IC95%: intervalo de confianza del 95%; MD: mediana de las diferencias.

16.5.3.c- Características del donante.

En las tablas 97 y 98 podemos observar que ninguna característica del donante estudiada (edad, sexo, grupo sanguíneo, hábito tabáquico, presencia de HTA, cardiopatía isquémica y causa de éxitus) esta relacionada con el desarrollo de rechazo en el receptor en el primer mes. Sin embargo parece existir una tendencia a la asociación entre la ausencia de cardiopatía isquémica en el donante y la aparición de rechazo en el receptor ($p=0,130$).

Tabla 97: Relación de las características del donante con la presencia de rechazo al mes.

Características del donante	Rechazo		p	RR	IC95%
	Si n=12	NO n=20			
Edad*	47,5 (33,0-50,0)	42,0 (38,5-48,0)	0,827	2,5**	-11,0;8,0
Sexo					
Hombre	11 (35,5)	20 (64,5)	0,375	0,3	0,1-1,7
Mujer	1 (100)	0 (0)			
Fumador					
Si	3 (50)	3 (50)	0,647	1,4	0,5-3,7
No	9 (34,6)	17 (65,4)			
Cardiopatía isquémica					
Si	0 (0)	5 (100)	0,130	-	-
No	12 (44,4)	15 (55,6)			
Hipertensión arterial					
Si	3 (50)	3 (50)	0,647	1,4	0,5-3,7
No	9 (34,6)	17 (65,4)			
Causa de éxitus					
Muerte súbita	9 (33,3)	18 (66,7)	0,338	0,5	0,2-1,3
Otros	3 (60,0)	2 (40,0)			

*: mediana (rango intercuartílico); RR: riesgo relativo; IC95%: intervalo de confianza del 95%; **: mediana de las diferencias.

El grupo sanguíneo del donante no tuvo una relación estadísticamente significativa con el desarrollo de rechazo durante el primer mes postrasplante (tabla 98).

Tabla 98: Relación del grupo sanguíneo del donante con la presencia de rechazo al mes.

Grupo sanguíneo	Rechazo		p
	Si n=12	No n= 20	
A	7 (43,7)	9 (56,3)	0,162
AB	1 (100)	0 (0)	
B	0 (0)	3 (100)	
O	4 (33,3)	8 (66,7)	

16.5.3.d- Características del receptor.

En la tabla 99 podemos observar que ninguna de las variables evaluadas del receptor (edad, sexo, cardiopatía isquémica, hipertensión arterial, DM, dislipemia, ex-fumador e hipertensión pulmonar) del receptor se relacionó con la presencia de rechazo.

Tabla 99: Relación de las características del receptor con la presencia de rechazo al mes.

Características del receptor.	Rechazo		p	RR	IC95%
	Si n=12	NO n=20			
Edad*	49 (37,3-59,7)	52 (45,5-57,5)	0,969	0,0**	-11,0;8,0
Sexo					
Hombre	10 (37)	17 (63)	1,000	0,9	0,3-3,0
Mujer	2 (40)	3 (60)			
Cardiopatía isquémica					
Si	0 (0)	1 (100)	1,000	-	-
No	12 (38,7)	19 (61,3)			
Hipertensión arterial					
Si	1 (20)	4 (80)	0,626	0,5	0,1-3,0
No	11 (40,7)	16 (59,3)			
Diabetes Mellitus					
Si	3 (37,5)	5 (62,5)	1,000	1,0	0,3-2,8
No	9 (37,5)	15 (62,5)			
Dislipemia					
Si	4 (57,1)	3 (42,9)	0,379	1,8	0,7-4,2
No	8 (32)	17 (68)			
Ex-fumador					
Si	9 (40,9)	13 (59,1)	0,703	1,4	0,5-3,9
No	3 (30)	7 (70)			
Hipertensión pulmonar					
Si	5 (33,3)	10 (66,7)	0,678	0,7	0,3-2,1
No	4 (44,4)	5 (55,6)			

*: mediana (rango intercuartílico); RR: riesgo relativo; IC95%: intervalo de confianza del 95%; **: mediana de las diferencias.

El tipo de trasplante (bipulmonar o unipulmonar) no se relacionó con el desarrollo de rechazo en el mes posterior al trasplante ($p=0,473$). Los receptores que recibieron un trasplante unipulmonar desarrollaron en el 46,2% (6); frente al 31,6% (6) de los bipulmonares (RR 0,7 IC 95%: 0,3-1,6).

El grupo sanguíneo del receptor no tuvo una relación estadísticamente significativa ($p= 0,076$) con el desarrollo de rechazo durante el primer mes postrasplante (tabla 100). El grupo sanguíneo que presentó mayor porcentaje (100%) de neumonía fue el grupo AB.

Tabla 100: Relación del grupo sanguíneo del receptor con la presencia de rechazo al mes.

Grupo sanguíneo	Colonización-infección		p
	Si n=12	No n= 20	
A	6 (40)	9 (60)	0,076
AB	2 (100)	0 (0)	
B	0 (0)	3 (100)	
O	4 (33,3)	8 (66,7)	

16.5.4- Variable resultado: Disfunción Primaria del injerto.

Durante el periodo de estudio la incidencia de DPI al mes fue de 59,4% (19).

16.5.4.a- Tiempos del proceso de donación.

Los tiempos relacionados con el proceso de donación y su influencia en el desarrollo de la DPI se exponen en la tabla 101. En ella podemos observar como ningún tiempo se relacionó con la DPI en el mes siguiente al trasplante.

Tabla 101: Tiempos del proceso de donación y la presencia de Disfunción Primaria del Injerto.

Características del proceso de donación	DPI		p	MD	IC95%
	Si n=19	NO n=13			
Tiempo de asistolia*	10(5,0-15,0)	8 (5,0-15,0)	0,922	0,0	-4,0;5,0
Tiempo de RCP*	103 (95,0-122,0)	104 (100,0-105,0)	0,969	0,0	-8,0;10,0
T Isquemia caliente*	115 (105,0-130,0)	110 (109,0-120,0)	0,771	0,0	-5,0;12,0
T. preservación*	180 (165,0-220,0)	192 (169,0-200,0)	0,923	-2,0	-27,0;20,0
T. isquemia fría*	410 (310,0-480,0)	430 (343,5-542,5)	0,398	-35,0	-130,0;50,0
T. isquemia total*	695 (600,0-828,0)	710 (625,0-805,0)	0,833	-10,0	-110,0;74,0

*: mediana (rango intercuartílico); IC95%: intervalo de confianza del 95%; MD: mediana de las diferencias; DPI: Disfunción primaria del injerto.

La tabla 102 muestra los resultados del análisis multivariante introduciendo en el modelo de regresión logística la variable presencia de DPI como variable dependiente dicotómica, y como variables independientes se introdujeron las variables de tiempos categorizadas por la mediana del total de la muestra.

Tabla 102: Análisis multivariante de los tiempos del proceso de donación para el evento DPI al mes (n=32).

Tiempos del proceso de donación (minutos)	OR	IC95%	p
Tiempo de RCP			
≤103	1		
>104	0,58	0,12-2,78	0,494
Tiempo de asistolia			
≤10	1		
>10	1,60	0,31-9,01	0,545
Tiempo de preservación			
≤187	1		
>187	0,32	0,06-1,77	0,182
Tiempo de isquemia fría			
≤410	1		
>410	0,69	0,15-3,21	0,642

OR: Odds ratio; IC 95%: intervalo de confianza al 95%; DPI: Disfunción primaria del injerto.

16.5.4.b- Gasometrías en el proceso de donación.

La tabla 103 muestra los valores gasométricos utilizados para la validación pulmonar y su posible influencia con la aparición de DPI.

Tabla 103: Gasometrías del proceso de donación y la presencia de DPI al mes.

Características del proceso de donación	DPI				p	MD	IC95%
	Si	n	No	n			
PO2 venosa Mínima*	490 (360,5-581,0)	14	454 (342,7-618,2)	12	0,757	18,0	-136,0;152,0
PCO2 venosa Mínima*	8 (6,0-13,5)	13	6,1 (5,0-10,2)	10	0,418	1,9	-3,0;4,6
PO2 arterial*	30 (8,0-69,0)	11	18 (9,0-27,0)	10	0,438	10,0	-9,0;45,0

*: mediana (rango intercuartílico); IC95%: intervalo de confianza del 95%; MD: mediana de las diferencias; DPI: Disfunción primaria del injerto.

16.5.4.c- Características del donante.

El grupo sanguíneo del donante no tuvo una relación estadísticamente significativa con el desarrollo de rechazo durante el primer mes postrasplante (tabla 104).

Tabla 104: Relación del grupo sanguíneo del donante con la presencia de Disfunción Primaria del injerto al mes.

Grupo sanguíneo	Disfunción Primaria del injerto		p
	Si n=19	No n=13	
A	10 (62,5)	6 (37,5)	0,585
AB	1 (100)	0 (0)	
B	1 (33,3)	2 (66,7)	
O	7 (58,3)	5 (41,7)	

En la tabla 105 podemos observar que ninguna característica del donante estudiada (edad, sexo, grupo sanguíneo, hábito tabáquico, presencia de HTA, cardiopatía isquémica y causa de éxitus) esta relacionada con el desarrollo de DPI en el receptor en el primer mes.

Tabla 105: Relación de las características del donante con la presencia de DPI al mes.

Características del donante	DPI		p	RR	IC95%
	Si n=19	NO n=13			
Edad*	46 (36,0-50,0)	46 (40,0-48,5)	1,000	0,0**	-6,0;5,0
Sexo					
Hombre	18 (58,1)	13 (41,9)	1,000	0,6	0,2-2,1
Mujer	1 (100)	0 (0)			
Fumador					
Si	4 (66,7)	2 (33,3)	1,000	1,1	0,6-2,2
No	15 (57,7)	11 (42,3)			
Cardiopatía isquémica					
Si	2 (40)	3 (60)	0,374	0,6	0,2-1,9
No	17 (63)	10 (37)			
Hipertensión arterial					
Si	2 (33,3)	4 (66,7)	0,194	0,5	0,1-1,6
No	17 (65,4)	9 (34,6)			
Causa de éxitus					
Muerte súbita	16 (59,3)	11 (40,7)	1,000	0,9	0,4-2,1
Otros	3 (60)	2 (40)			

* :mediana (rango intercuartílico); RR: riesgo relativo; IC95%: intervalo de confianza del 95%; **: mediana de las diferencias; DPI: Disfunción primaria del injerto.

16.5.4.d- Características del receptor.

En la tabla 106 podemos observar que salvo la dislipemia que presenta una relación estadísticamente significativa ($p=0,025$) ninguna de las otras variables evaluadas del receptor (edad, sexo, cardiopatía isquémica, hipertensión arterial, DM, ex-fumador e hipertensión pulmonar) se relacionó con la presencia de DPI.

El 100% de los pacientes que presentaban dislipemia presentaron DPI.

Tabla 106: Relación de las características del receptor con la presencia de DPI al mes.

Características del receptor.	DPI		p	RR	IC95%
	Si n=19	NO n=13			
Edad*	54 (37,0-59,0)	50 (42,5-52,0)	0,533	5,0**	-5,0;10,0
Sexo					
Hombre	17 (63)	10 (37)	0,374	1,5	0,5-4,7
Mujer	2 (40)	3(60)			
Cardiopatía isquémica					
Si	1 (100)	0 (0)	1,000	1,7	1,2-2,3
No	18 (58,1)	13 (41,9)			
Hipertensión arterial					
Si	4 (80)	1 (20)	0,625	1,4	0,8-2,5
No	15 (55,6)	12 (44,4)			
Diabetes Mellitus					
Si	4 (50)	4 (50)	0,684	0,8	0,4-1,7
No	9 (37,5)	15 (62,5)			
Dislipemia					
Si	7 (100)	0 (0)	0,025	2,1	1,3-3,1
No	12 (48)	13 (52)			
Ex-fumador					
Si	14 (63,6)	8 (36,4)	0,699	1,2	0,6-2,5
No	5 (50)	5 (50)			
Hipertensión pulmonar					
Si	11 (73,3)	4 (26,7)	1,000	1,1	0,6-1,9
No	6 (66,7)	3 (33,3)			

*: mediana (rango intercuartílico); RR: riesgo relativo; IC95%: intervalo de confianza del 95%; **: mediana de las diferencias; DPI: Disfunción primaria del injerto.

El tipo de trasplante (bipulmonar o unipulmonar) no se relacionó con el desarrollo de DPI en el mes posterior al trasplante ($p=0,147$). Los receptores que recibieron un trasplante unipulmonar desarrollaron en el 76,9% (10); frente al 47,4% (9) de los bipulmonares (RR 0,6; IC 95%: 0,3-1,1).

El grupo sanguíneo del receptor no tuvo una relación estadísticamente significativa ($p=0,404$) con el desarrollo de DPI durante el primer mes postrasplante (tabla 107).

Tabla 107: Relación del grupo sanguíneo del receptor con la presencia de Disfunción Primaria del injerto al mes.

Grupo sanguíneo	Disfunción Primaria del injerto		p
	Si n=19	No n=13	
A	9 (60)	6 (40)	0,404
AB	2 (100)	0 (0)	
B	1 (33,3)	2 (66,7)	
O	7 (58,3)	5 (41,7)	

16.5.5- Variable resultado: Complicaciones Quirúrgicas.

Durante el periodo de estudio la incidencia de complicaciones quirúrgicas al mes fue de 56,2% (18).

16.5.5.a- Tiempos del proceso de donación.

Los tiempos relacionados con el proceso de donación y su influencia en el desarrollo de las complicaciones quirúrgicas se exponen en la tabla 108. En ella podemos observar como ningún tiempo se relacionó con las complicaciones quirúrgicas en el mes siguiente al trasplante salvo el tiempo de isquemia fría ($p=0,040$), siendo la mediana de tiempo mayor en los trasplantes realizados a receptores que desarrollaron algún tipo de complicación quirúrgica (figura 42).

Tabla 108: Tiempos del proceso de donación y la presencia de Complicaciones Quirúrgicas.

Características del proceso de donación	Complicaciones Quirúrgicas		p	MD	IC95%
	Si n=18	NO n=14			
Tiempo de asistolia*	7,5 (5,0-15,0)	12,5 (5,0-15,0)	0,451	-2,0	-7,0;2,0
Tiempo de RCP*	103,5 (99,5-107,7)	104 (96,0-121,3)	0,746	-1,5	-12,0;7,0
T Isquemia caliente*	110 (105,0-120,0)	117,5 (107,7-126,2)	0,186	-5,0	-15,0;3,0
T. preservación*	175 (163,7-202,5)	193,5 (171,0-220,0)	0,314	-11,0	-35,0;13,0
T. isquemia fría*	436 (382,5-505,0)	343,5 (290,0-452,5)	0,040	86,0	5,0;165,0
T. isquemia total*	752,5 (679,7-831,0)	687,5 (593,7-751,2)	0,184	72,5	-20,0;145,0

*: mediana (rango intercuartílico); IC95%: intervalo de confianza del 95%; MD: mediana de las diferencias.

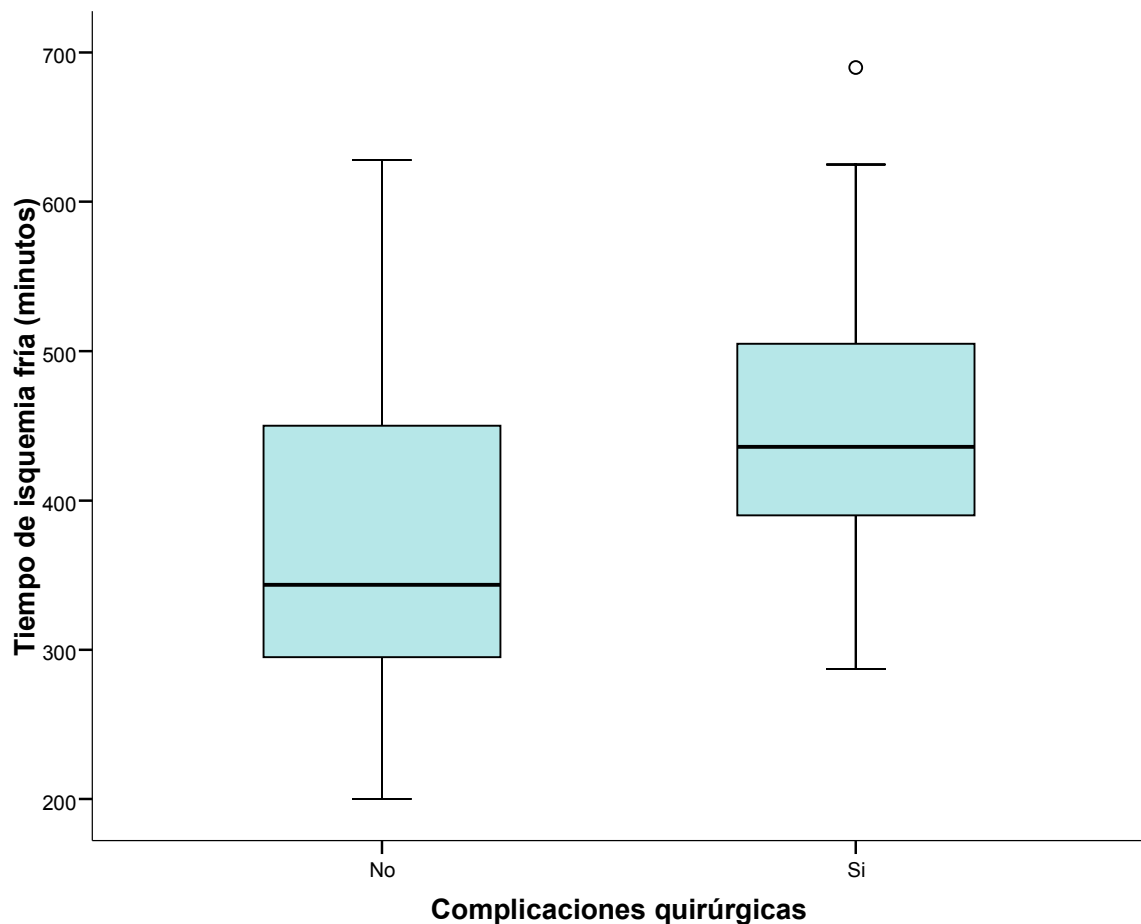


Figura 42. Diagrama de cajas del tiempo de isquemia fría medido en minutos en función del evento complicación quirúrgica al mes.

La tabla 109 muestra los resultados del análisis multivariante introduciendo en el modelo de regresión logística la variable presencia de complicaciones quirúrgicas como variable dependiente dicotómica, y como variables independientes se introdujeron las variables de tiempos categorizadas por la mediana del total de la muestra. Podemos observar que el tiempo de isquemia fría presentó una tendencia a la asociación ($p=0,087$) (OR: 3,92 IC 95% 0,76-20,15)

Tabla 109: Análisis multivariante de los tiempos del proceso de donación para el evento Complicaciones Quirúrgicas al mes (n=32).

Tiempos del proceso de donación (minutos)	OR	IC95%	p
Tiempo de RCP			
≤103	1		
>104	1,09	0,22-5,40	0,915
Tiempo de asistolia			
≤10	1		
>10	0,39	0,70-2,18	0,276
Tiempo de preservación			
≤187	1		
>187	0,72	0,13-3,90	0,707
Tiempo de isquemia fría			
≤410	1		
>410	3,92	0,76-20,15	0,087

OR: Odds ratio; IC 95%: intervalo de confianza al 95%.

16.5.5.b- Gasometrías en el proceso de donación.

La tabla 110 muestra los valores gasométricos utilizados para la validación pulmonar y su posible influencia con la aparición de complicaciones quirúrgicas durante el mes postrasplante. Ningún valor gasométrico tuvo una relación estadísticamente significativa con el desarrollo de esta complicación.

Tabla 110: Gasometrías del proceso de donación y la presencia de Complicaciones Quirúrgicas al mes.

Características del proceso de donación	Complicaciones Quirúrgicas				p	MD	IC95%
	Si	n	No	n			
PO2 venosa Mínima*	516,5 (354-626,2)	16	444,5 (356,7-541,2)	10	0,460	47,0	-102,0;176,0
PCO2 venosa Mínima*	7,5 (5,0-9,9)	14	8,4 (4,6-14,2)	9	0,850	-0,3	-6,0;3,7
PO2 arterial*	16 (8,0-36,0)	13	21 (15,5-64,2)	8	0,218	-11,0	-41,0;14,0

*: mediana (rango intercuartílico); IC95%: intervalo de confianza del 95%; MD: mediana de las diferencias.

16.5.5.c- Características del donante.

En las tablas 111 y 112 podemos observar que ninguna característica del donante estudiada (edad, sexo, grupo sanguíneo, hábito tabáquico, presencia de HTA, cardiopatía isquémica y causa de éxitus) esta relacionada con la aparición de complicaciones quirúrgicas en el receptor en el primer mes postrasplante. Ninguno de los donantes era diabético.

Tabla 111: Relación del grupo sanguíneo del donante con la presencia de Complicaciones Quirúrgicas al mes.

Grupo sanguíneo	Complicaciones Quirúrgicas		p
	Si n=18	No n=14	
A	8 (50)	8 (50)	0,140
AB	0 (0)	1 (100)	
B	3 (100)	0 (0)	
O	7 (58,3)	5 (41,7)	

Tabla 112: Relación de las características del donante con la presencia de Complicaciones Quirúrgicas al mes.

Características del donante	Complicaciones Quirúrgicas		p	RR	IC95%
	Si n=18	NO n=14			
Edad*	46 (39,5-49,2)	42,5 (35,2-49,2)	0,634	2,0**	-4,0;7,0
Sexo					
Hombre	17 (54,8)	14 (45,2)	1,000	0,5	0,1-2,1
Mujer	1 (100)	0 (0)			
Fumador					
Si	3 (50)	3 (50)	1,000	0,9	0,4-2,0
No	15 (57,7)	11 (42,3)			
Cardiopatía isquémica					
Si	4 (80)	1 (20)	0,355	1,5	0,8-2,7
No	14 (51,9)	13 (48,1)			
Hipertensión arterial					
Si	5 (83,3)	1 (16,7)	0,196	1,6	0,9-2,8
No	13 (50)	13 (50)			
Causa de éxitus					
Muerte súbita	15 (55,6)	12 (44,4)	1,000	0,9	0,4-2,0
Otros	3 (60,0)	2 (40,0)			

* :mediana (rango intercuartílico); RR: riesgo relativo; IC95%: intervalo de confianza del 95%; **: mediana de las diferencias.

16.5.5.d- Características del receptor.

En la tabla 113 podemos observar que salvo la edad y la hipertensión pulmonar, que presentaron una tendencia ($p=0,060$; $p=0,105$); ninguna de las otras variables evaluadas del receptor se relacionó con la presencia de complicaciones quirúrgicas.

La mediana de edad de los receptores fue inferior (49) (RIC 36,5-54) en los que desarrollaron complicaciones que en los que no las desarrollaron.

Entre los receptores que presentaban hipertensión pulmonar previa al trasplante el 40% (6) desarrollaron una complicación quirúrgica frente al 60% (9) de los que no la presentaban (RR 0,5 IC 95%: 0,2-1,0).

Tabla 113: Relación de las características del receptor con la presencia de Complicaciones Quirúrgicas al mes.

Características del receptor.	Complicaciones Quirúrgicas		p	RR	IC95%
	Si n=18	NO n=14			
Edad*	49 (36,5-54,0)	55,5 (47,7-59,2)	0,060	-8,0**	-15;0,0
Sexo					
Hombre	16 (59,3)	11 (40,7)	0,631	1,4	0,5-4,5
Mujer	2 (40)	3 (60)			
Cardiopatía isquémica					
Si	0 (0)	1 (100)	0,438	-	-
No	18 (58,1)	13 (41,9)			
Hipertensión arterial					
Si	2 (40)	3 (60)	0,631	0,7	0,2-2,0
No	16 (59,3)	11 (40,7)			
Diabetes Mellitus					
Si	4 (50)	4 (50)	0,703	0,8	0,4-1,8
No	14 (58,3)	10 (41,7)			
Dislipemia					
Si	3 (42,9)	4 (57,1)	0,669	0,7	0,3-1,8
No	15 (60)	10 (40)			
Ex-fumador					
Si	14 (63,6)	8 (36,4)	0,267	1,5	0,7-3,6
No	4 (40)	6 (60)			
Hipertensión pulmonar					
Si	6 (40)	9 (60)	0,105	0,5	0,2-1,0
No	7 (77,8)	2 (22,2)			

*: mediana (rango intercuartílico); RR: riesgo relativo; IC95%: intervalo de confianza del 95%; **: mediana de las diferencias.

El tipo de trasplante (bipulmonar o unipulmonar) no se relacionó con el desarrollo de complicaciones quirúrgicas en el mes posterior al trasplante ($p=0,473$). Los receptores que recibieron un trasplante unipulmonar desarrollaron en el 46,2 % (6) alguna complicación quirúrgica; frente al 63,2 % (12) de los bipulmonares (RR 1,3; IC 95%: 0,7-2,7).

El grupo sanguíneo del receptor no tuvo una relación estadísticamente significativa ($p=0,255$) con el desarrollo de complicaciones quirúrgicas durante el primer mes postrasplante (tabla 114).

Tabla 114: Relación del grupo sanguíneo del receptor con la presencia de Complicaciones Quirúrgicas al mes.

Grupo sanguíneo	Complicaciones Quirúrgicas		p
	Si n=18	No n=14	
A	7 (46,7)	8 (53,3)	0,255
AB	1 (50)	1 (50)	
B	3 (100)	0 (0)	
O	7 (58,3)	5 (41,7)	

16.5.6- Variable resultado: Complicaciones Médicas.

La incidencia de complicaciones médicas durante el mes postrasplante fue de 78,1% (25).

16.5.6.a- Tiempos del proceso de donación.

Los tiempos relacionados con el proceso de donación y su influencia en el desarrollo de las complicaciones médicas se exponen en la tabla 115. En ella podemos observar como ningún tiempo se relacionó con las complicaciones médicas en el mes siguiente al trasplante.

Tabla 115: Tiempos del proceso de donación y la presencia de Complicaciones Médicas.

Características del proceso de donación	Complicaciones Médicas		p	MD	IC95%
	Si n=25	NO n=7			
Tiempo de asistolia*	10 (5,0-15,0)	13 (5,0-15,0)	0,746	0,0	-7,0;5,0
Tiempo de RCP*	103 (97,0-112,0)	104 (100,0-110,0)	0,891	0,0	-10,0;10,0
T Isquemia caliente*	115 (107,0-120,0)	110 (105,0-125,0)	0,730	0,0	-10,0;10,0
T. preservación*	192 (166,0-210,0)	187 (166,0-210,0)	0,749	4,0	-27,0;30,0
T. isquemia fría*	410 (315,0-487,0)	420 (330,0-505,0)	0,682	-20,0	-125,0;85,0
T. isquemia total*	695 (632,0-807,0)	745 (585,0-840,0)	0,732	-10,0	-140,0;105,0

*: mediana (rango intercuartílico); IC95%: intervalo de confianza del 95%; MD: mediana de las diferencias.

La tabla 116 muestra los resultados del análisis multivariante introduciendo en el modelo de regresión logística la variable presencia de complicaciones médicas como variable dependiente dicotómica, y como variables independientes se introdujeron las variables de tiempos categorizadas por la mediana del total de la muestra.

Tabla 116: Análisis multivariante de los tiempos del proceso de donación para el evento Complicaciones Médicas al mes (n=32).

Tiempos del proceso de donación (minutos)	OR	IC95%	p
Tiempo de RCP			
<=103	1		
>104	0,63	0,10-4,03	0,630
Tiempo de asistolia			
<=10	1		
>10	0,43	0,06-3,02	0,391
Tiempo de preservación			
<=187	1		
>187	1,99	0,27-14,57	0,490
Tiempo de isquemia fría			
<=410	1		
>410	0,64	0,10-3,95	0,633

OR: Odds ratio; IC 95%: intervalo de confianza al 95%.

16.5.6.b- Gasometrías en el proceso de donación.

La tabla 117 muestra los valores gasométricos utilizados para la validación pulmonar y su posible influencia con la aparición de complicaciones médicas durante el mes postrasplante. Ningún valor gasométrico tuvo una relación con el desarrollo de esta complicación.

Tabla 117: Gasometrías del proceso de donación y la presencia de Complicaciones Médicas al mes.

Características del proceso de donación	Complicaciones Médicas				p	MD	IC95%
	Si	n	No	n			
PO2 venosa Mínima*	461,5 (338,8-551,5)	20	560 (382,5-760,0)	6	0,201	-118,0	-289,0;83,0
PCO2 venosa Mínima*	8,0 (5,0-12,6)	19	7,7 (5,5-20,1)	4	0,684	-0,5	-15,0;5,6
PO2 arterial*	20 (8,5-36,5)	17	30 (12,8-60,8)	4	0,420	-7,0	-33,0;21,0

*: mediana (rango intercuartílico); IC95%: intervalo de confianza del 95%; MD: mediana de las diferencias.

16.5.6.c- Características del donante.

En las tablas 118 y 119 podemos observar que ninguna característica del donante estudiada (edad, sexo, grupo sanguíneo, hábito tabáquico, cardiopatía isquémica y causa de éxitus) salvo la HTA esta relacionada con la aparición de complicaciones médicas en el receptor en el primer mes postrasplante. Ninguno de los donantes era diabético.

La HTA presenta una relación estadísticamente significativa ($p=0,012$), siendo un factor protector para el desarrollo de complicaciones médicas (RR 0,4; IC 95% 0,1-0,7).

Tabla 118: Relación de las características del donante con la presencia de Complicaciones Médicas al mes.

Características del donante	Complicaciones Médicas		p	RR	IC95%
	Si n=25	NO n=7			
Edad*	46 (41,0-50,0)	46 (36,0-48,0)	0,615	2,0**	-6,0;9,0
Sexo					
Hombre	24 (77,4)	7 (22,6)	1,000	0,8	0,3-2,0
Mujer	1 (100)	0 (0)			
Fumador					
Si	4 (66,7)	2 (33,3)	0,590	0,8	0,5-1,5
No	21 (80,8)	5 (19,2)			
Cardiopatía isquémica					
Si	4 (80,0)	1 (20,0)	1,000	1,0	0,6-1,7
No	21 (77,8)	6 (22,2)			
Hipertensión arterial					
Si	2 (33,3)	4 (66,7)	0,012	0,4	0,1-0,7
No	23 (88,5)	3 (11,5)			
Causa de éxitus					
Muerte súbita	21 (77,8)	6 (22,2)	1,000	0,9	0,6-1,6
Otros	4 (80,0)	1 (20,0)			

*: mediana (rango intercuartílico); RR: riesgo relativo; IC95%: intervalo de confianza del 95%; **: mediana de las diferencias.

El grupo sanguíneo del donante no tuvo una relación con el desarrollo de complicaciones médicas durante el primer mes postrasplante (tabla 119).

Tabla 119: Relación del grupo sanguíneo del donante con la presencia de Complicaciones Médicas al mes.

Grupo sanguíneo	Complicaciones Médicas		p
	Si n=25	No n=7	
A	14 (87,5)	2 (12,5)	0,236
AB	0 (0)	1 (100)	
B	2 (66,7)	1 (33,3)	
O	9 (75)	3 (25)	

16.5.6.d- Características del receptor.

El grupo sanguíneo del receptor tuvo una relación estadísticamente significativa ($p=0,030$) con el desarrollo de complicaciones médicas durante el primer mes postrasplante (tabla 120). En el grupo A el 93,3% (14) desarrollaron alguna complicación médica, sin embargo el 100% (2) de los AB no las desarrollaron.

Tabla 120: Relación del grupo sanguíneo del receptor con la presencia de Complicaciones Médicas al mes.

Grupo sanguíneo	Complicaciones Médicas		p
	Si n=25	No n=7	
A	14 (93,3)	1 (6,7)	0,030
AB	0 (0)	2 (100)	
B	2 (66,7)	1 (33,3)	
O	9 (75)	3 (25)	

En la tabla 121 podemos observar que ninguna de las variables evaluadas del receptor (edad, sexo, cardiopatía isquémica, hipertensión arterial, DM, ex-fumador e hipertensión pulmonar) se relacionó con la presencia de complicaciones médicas.

Tabla 121: Relación de las características del receptor con la presencia de Complicaciones Médicas al mes.

Características del receptor.	Complicaciones Médicas		p	RR	IC95%
	Si n=25	NO n=7			
Edad*	51 (39,0-58,0)	48 (35,0-63,0)	0,855	2,0**	-11,0;13,0
Sexo					
Hombre	21 (77,8)	6 (22,2)	1,000	1	0,7-1,6
Mujer	4 (80)	1 (20)			
Cardiopatía isquémica					
Si	1 (100)	0 (0)	1,000	1,3	1,1-1,6
No	24 (77,4)	7 (22,6)			
Hipertensión arterial					
Si	3 (60)	2 (40)	0,296	0,7	0,4-1,5
No	22 (81,5)	5 (18,5)			
Diabetes Mellitus					
Si	7 (87,5)	1 (12,5)	0,646	1,2	0,8-1,7
No	18 (75)	6 (25)			
Dislipemia					
Si	5 (71,4)	2 (28,6)	0,632	0,9	0,5-1,5
No	20 (80)	5 (20)			
Ex-fumador					
Si	17 (77,3)	5 (22,7)	1,000	1	0,7-1,4
No	8 (80,0)	2 (20)			
Hipertensión pulmonar					
Si	11 (73,3)	4 (26,7)	1,000	0,9	0,6-1,5
No	7 (77,8)	2 (22,2)			

*: mediana (rango intercuartílico); RR: riesgo relativo; IC95%: intervalo de confianza del 95%; **: mediana de las diferencias.

El tipo de trasplante (bipulmonar o unipulmonar) no se relacionó con el desarrollo de complicaciones médicas (p=1,000). Los receptores que recibieron un trasplante unipulmonar desarrollaron en el 76,9 % (10) alguna complicación; frente al 78,9 % (15) de los bipulmonares (RR 1,0 IC 95% 0,7-1,5).

16.5.7- Variable resultado: Mortalidad al mes.

La incidencia de mortalidad al mes fue de 9,4% (3). Uno de los receptores falleció antes de las 48 hs postrasplante por lo que se considera mortalidad perioperatoria y se excluye de este análisis.

16.5.7.a- Tiempos del proceso de donación.

Los tiempos relacionados con el proceso de donación y su influencia en el desarrollo de mortalidad durante el mes postrasplante se exponen en la tabla 122. En ella podemos observar como el tiempo de isquemia fría máximo y el total influyeron en la mortalidad al mes postrasplante ($p=0,033$; $p=0,036$) siendo mayor el tiempo en el grupo de pacientes que fallecieron en ese periodo de tiempo.

Tabla 122: Tiempos del proceso de donación y la presencia de Mortalidad al mes postrasplante.

Características del proceso de donación	Mortalidad al mes postrasplante		p	MD	IC95%
	Si n=3	NO n=29			
Tiempo de asistolia*	12 (5,0-16,0)	10 (5,0-15,0)	0,693	1,0	-8,0;9,0
Tiempo de RCP*	122 (83,0-131,0)	103 (99,0-110,0)	0,456	17,0	-22,0;33,0
T Isquemia caliente*	138 (95,0-140,0)	115 (106,0-120,0)	0,396	18,0	-20,0;33,0
T. preservación*	165 (140,0-210,0)	190 (169,0-207,5)	0,365	-20,0	-60,0;38,0
T. isquemia fría*	505 (480,0-690,0)	410 (315,0-472,0)	0,033	160,0	20,0;305,0
T. isquemia total*	828 (810,0-925,0)	695 (597,0-800,0)	0,036	138,0	15,0;258,0

* Mediana (rango intercuartílico); IC95%: intervalo de confianza del 95%; MD: mediana de las diferencias.

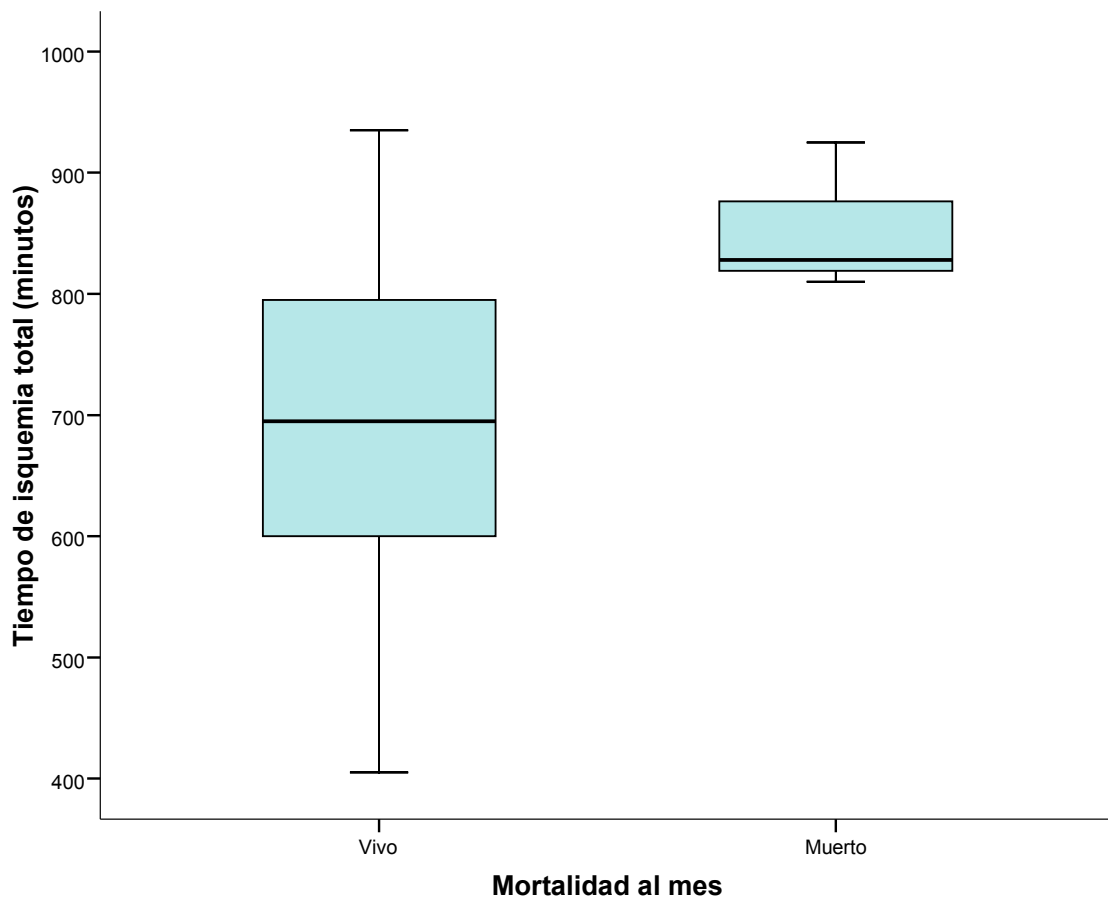


Figura 43: Diagrama de cajas del tiempo de isquemia total medido en minutos en función del evento Mortalidad al mes.

16.5.7.b- Gasometrías en el proceso de donación.

La tabla 123 muestra los valores gasométricos utilizados para la validación pulmonar y su posible influencia en la mortalidad. Ningún valor gasométrico presentó una asociación con el desarrollo de esta complicación.

Tabla 123: Gasometrías del proceso de donación y la presencia de Mortalidad al mes postrasplante.

Características del proceso de donación	Mortalidad al mes postrasplante				p	MD	IC95%
	Si	n	No	n			
PO2 venosa Mínima*	411 (315,0-507,0)	2	472 (364,0-615,0)	24	0,441	-54,0	-445,0;172,0
PCO2 venosa Mínima*	26,4 (7,0-45,9)	2	8 (5,0-10,8)	21	0,298	13,6	-7,0;40,9
PO2 arterial*	20,5 (4,0-37,0)	2	20 (9,0-36,0)	19	0,631	-5,0	-126,0;29,0

*: mediana (rango intercuartílico); IC95%: intervalo de confianza del 95%; MD: mediana de las diferencias.

16.5.7.d- Características del donante.

En las tablas 124 y 125 podemos observar que ninguna característica del donante estudiada (sexo, grupo sanguíneo, hábito tabáquico, cardiopatía isquémica y causa de éxitus) salvo la edad esta relacionada con el fallecimiento de los receptores en el primer mes postrasplante.

La edad presenta una relación estadísticamente significativa ($p=0,020$), siendo la edad del donante menor en aquellos receptores que fallecieron durante el mes postoperatorio (MD -19,0; IC 95%: -33-5).

Tabla 124: Relación del grupo sanguíneo del donante con la presencia de Mortalidad al mes postrasplante.

Grupo sanguíneo	Mortalidad al mes postrasplante		p
	Si n=3	No n=29	
A	1 (6,3)	15 (93,8)	0,631
AB	0 (0)	1 (100)	
B	1 (33,3)	2 (66,7)	
O	1 (8,3)	11 (91,7)	

Tabla 125: Relación de las características del donante con la presencia de Mortalidad al mes postrasplante.

Características del donante	Mortalidad al mes postrasplante		p	RR	IC95%
	Si n=3	NO n=29			
Edad*	24 (14,0-40,0)	46 (42,0-49,5)	0,020	-19,0**	-33,0;-5,0
Sexo					
Hombre	3 (9,7)	28 (90,3)	1,000	-	-
Mujer	0 (0)	1 (100)			
Fumador					
Si	0 (0)	6 (100)	1,000	-	-
No	3 (11,5)	23 (88,5)			
Cardiopatía isquémica					
Si	0 (0)	5 (100)	1,000	-	-
No	3 (11,1)	24 (88,9)			
Hipertensión arterial					
Si	0 (0)	6 (100)	1,000	-	-
No	3 (11,5)	23 (88,5)			
Causa de éxitus					
Muerte súbita	1 (3,7)	26 (96,3)	0,056	0,1	0,0-0,8
Otros	2 (40,0)	3 (60)			

*: mediana (rango intercuartílico); RR: riesgo relativo; IC95%: intervalo de confianza del 95%; **: mediana de las diferencias.

16.5.7.d- Características del receptor.

En la tabla 126 podemos observar que ninguna de las variables evaluadas del receptor se relacionó con la mortalidad durante el mes postrasplante.

Tabla 126: Relación de las características del receptor con la presencia de Mortalidad al mes postrasplante.

Características del receptor.	Mortalidad al mes postrasplante		p	RR	IC95%
	Si n=3	NO n=29			
Edad*	54 (37,0-56,0)	50 (39,0-58,5)	0,923	1,0**	-14,0;16,0
Sexo					
Hombre	2 (7,4)	25 (92,6)	0,410	0,4	0,1-3,3
Mujer	1 (20)	4 (80)			
Cardiopatía isquémica					
Si	0 (0)	1 (100)	1,000	-	-
No	3 (9,7)	28 (90,3)			
Hipertensión arterial					
Si	1 (20)	4 (80)	0,410	2,7	0,3-24,4
No	2 (7,4)	25 (92,6)			
Diabetes Mellitus					
Si	0 (0)	8 (100)	0,555	-	-
No	3 (12,5)	21 (87,5)			
Dislipemia					
Si	1 (14,3)	6 (85,7)	0,536	1,8	0,2-16,9
No	2 (8)	23 (92)			
Ex-fumador					
Si	3 (13,6)	19 (86,4)	0,534	-	-
No	0 (0)	10 (100)			
Hipertensión pulmonar					
Si	2 (13,3)	13 (86,7)	1,000	1,2	0,1-11,4
No	1 (11,1)	8 (88,9)			

*: mediana (rango intercuartílico); RR: riesgo relativo; IC95%: intervalo de confianza del 95%; **: mediana de las diferencias.

El tipo de trasplante (bipulmonar o unipulmonar) no se relacionó con el desarrollo de mortalidad durante el mes postrasplante ($p=0,253$). Los receptores que recibieron un trasplante unipulmonar no desarrollaron el evento mortalidad; y solo el 15,8 % (3) de los bipulmonares fallecieron durante el mes postrasplante.

El grupo sanguíneo del receptor no tuvo una relación estadísticamente significativa ($p=0,602$) con el desarrollo de mortalidad durante el primer mes postrasplante (tabla 127).

Tabla 127: Relación del grupo sanguíneo del receptor con la presencia de Mortalidad al mes postrasplante.

Grupo sanguíneo	Mortalidad al mes postrasplante		p
	Si n=3	No n=29	
A	1 (6,7)	14 (93,3)	0,602
AB	0 (0)	2 (100)	
B	1 (33,3)	2 (66,7)	
O	1 (8,3)	11 (91,7)	

16.5.8- Variable resultado: Supervivencia acumulada.

Al finalizar el periodo de estudio la frecuencia de mortalidad fue del 43,8% (14).

Las causas de muerte fueron bronquiolitis obliterante en 3 ocasiones; shock hemorrágico en 2; insuficiencia respiratoria de etiología desconocida en 2; muerte súbita en 1; ACVA en 1; insuficiencia hepática en 1; shock séptico en 1; SDRA en 1; adenocarcinoma de pulmón en 1 y de etiología desconocida en 1.

La mediana de seguimiento fue 22,8 meses RIC (6,0 - 46,2).

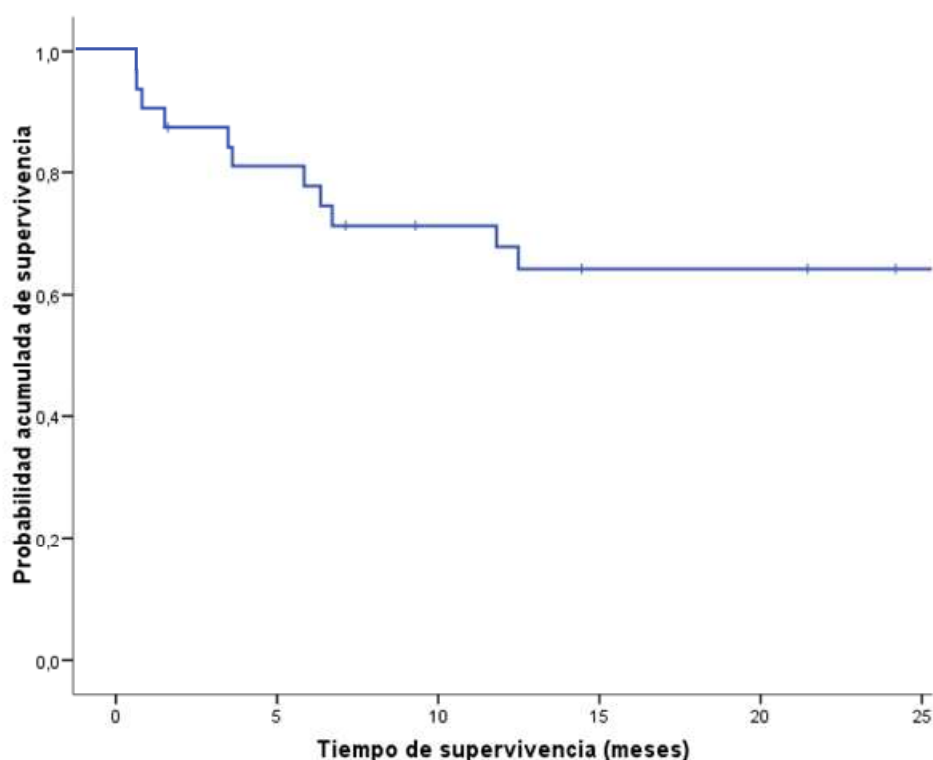


Figura 44: Supervivencia acumulada (mortalidad global) a los 24 meses post-trasplante.

La supervivencia acumulada a los 6, 12, 18 y 24 meses fue de 77,7% (IC95%: 58,9-88,7); 66,7 % (IC95%: 48,2-81,2); 64,2% (IC95%: 44,6-78,4); y 64,2% (IC95%: 44,6-78,4); respectivamente. La figura 44 describe la supervivencia acumulada de la población durante los 2 años posteriores al trasplante, calculada por el método de Kaplan Meier.

16.5.8.a- Tiempos del proceso de donación.

Se estudió la supervivencia acumulada en función de los tiempos del proceso de donación (tabla128).

Tabla 128: Supervivencia acumulada (mortalidad global) a los 12 y 24 meses tras el trasplante.								
VARIABLE	n	SV a 12 meses (IC 95%)	SV a 24 meses (IC 95%)	p (Bres low)	HR	IC 95%		p
						LI	LS	
Tiempo de asistolia								
<=10	17	76,0 (47,9-90,2)	76,0 (47,9-90,2)	0,196	1			0,368
>10	15	58,2 (29,4-78,7)	49,8 (22,3-72,4)		1,6	0,5	4,6	
Tiempo de RCP								
<=103	16	61,0 (32,3-80,0)	61,0 (32,3-80,0)	0,946	1			0,680
>103	16	75,0 (46,3-89,8)	67,5 (38,3-85,1)		1,2	0,4	3,6	
T. de isquemia caliente								
<=115	19	67,1 (40,8-83,7)	67,1 (40,8-83,7)	0,410	1			0,313
>115	13	69,2 (37,3-87,2)	59,3 (27,5-80,9)		1,7	0,6	4,9	
T. de preservación								
<=187	16	75,0 (46,3-89,8)	68,75 (40,4-85,6)	0,419	1			0,535
>187	16	60,6 (32,3-80,1)	60,6 (32,3-80,1)		1,4	0,5	4,0	
T. de isquemia fría								
<=410	16	75,0 (46,3-89,8)	75,0 (46,3-89,8)	0,150	1			0,207
>410	16	59,7 (30,6-79,8)	51,1 (23,1-73,6)		1,9	0,7	5,8	
T. de isquemia total								
<=695	16	75,0 (46,3-89,8)	75,0 (46,3-89,8)	0,125	1			0,197
>695	16	61,4 (33,3-80,5)	52,6 (24,7-74,4)		2,0	0,7	5,9	

T: Tiempo; SV: Supervivencia; IC: Intervalo de confianza; HR: Hazard Ratio; LI: Límite inferior; LS: Límite superior.

Se comparó la supervivencia de los pacientes con los tiempos de asistolia, RCP, isquemia caliente y fría, preservación y total; los pacientes con tiempos más prolongados presentaban supervivencias menores sin embargo no se encontró ninguna relación estadísticamente significativa (figuras 45, 46, 47, 48 y 49).

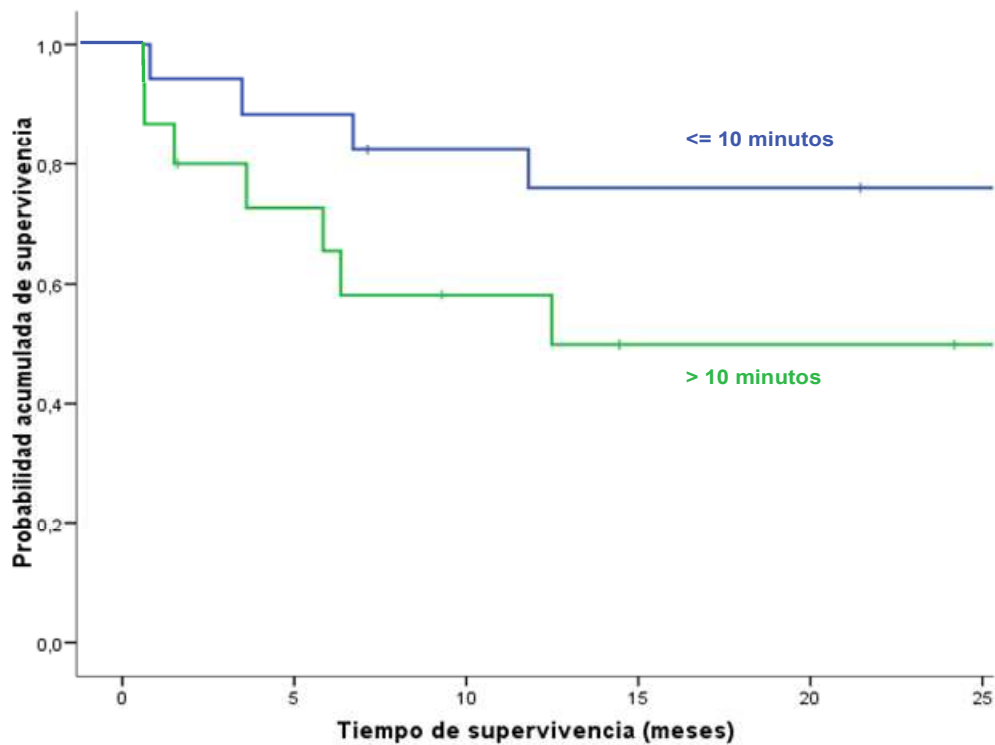


Figura 45: Supervivencia acumulada (mortalidad global) a los 24 meses post-trasplante en función del tiempo de asistolia agrupada por la mediana.

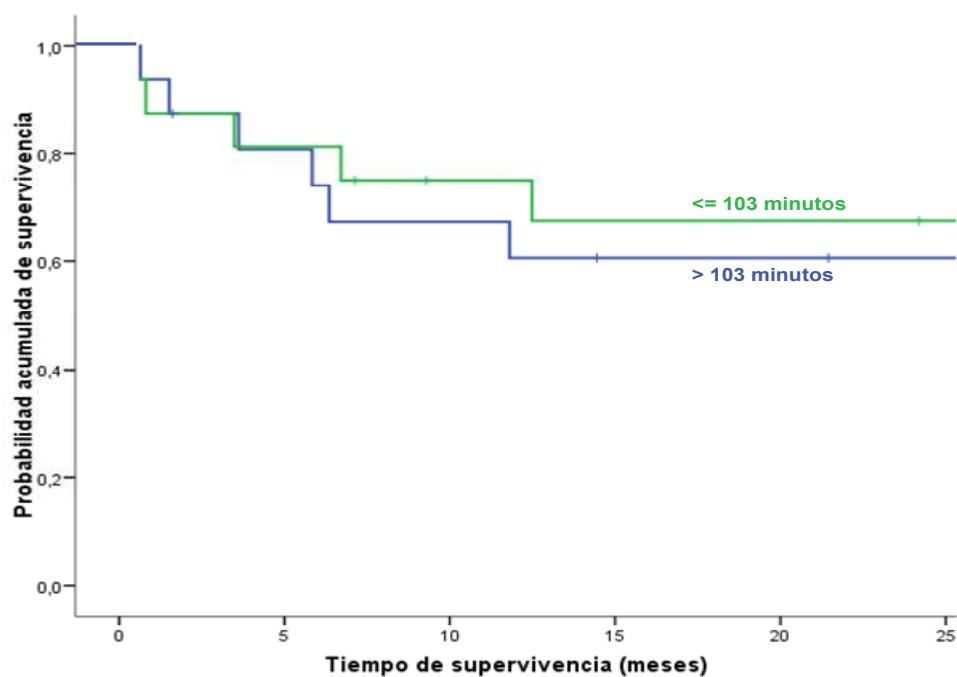


Figura 46: Supervivencia acumulada (mortalidad global) a los 24 meses post-trasplante en función del tiempo de RCP agrupada por la mediana.

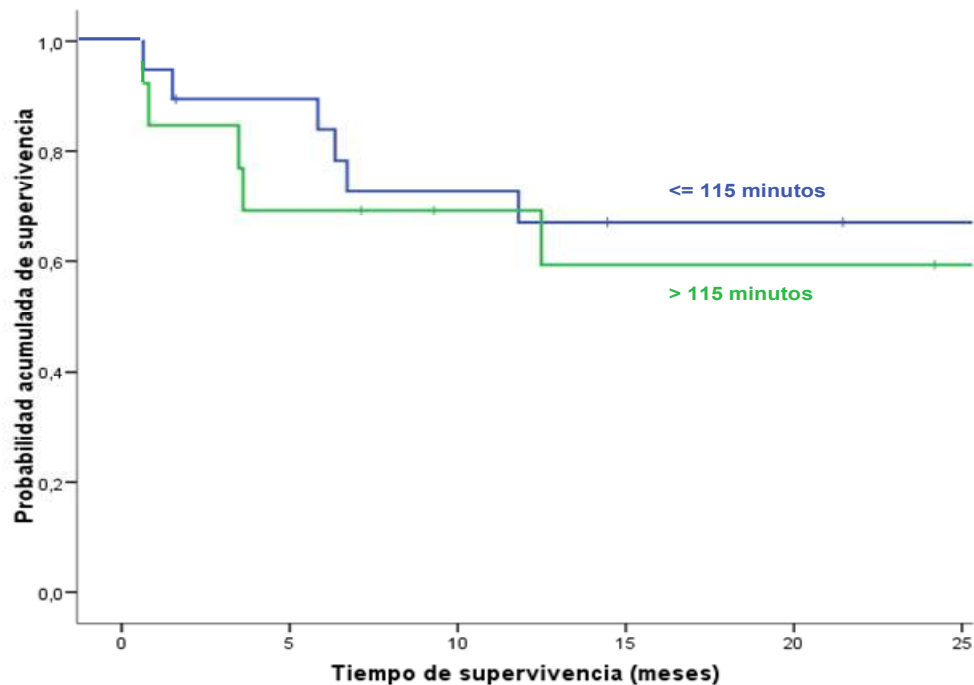


Figura 47: Supervivencia acumulada (mortalidad global) a los 24 meses post-trasplante en función del tiempo de isquemia caliente agrupada por la mediana.

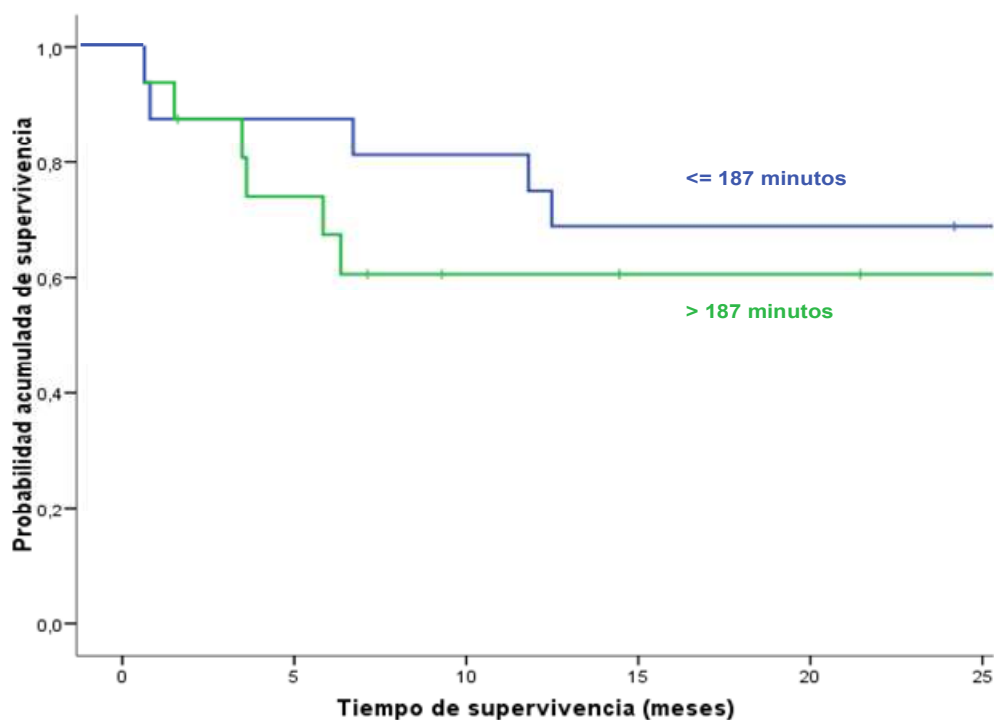


Figura 48. Supervivencia acumulada (mortalidad global) a los 24 meses post-trasplante en funci3n del tiempo de preservaci3n agrupada por la mediana.

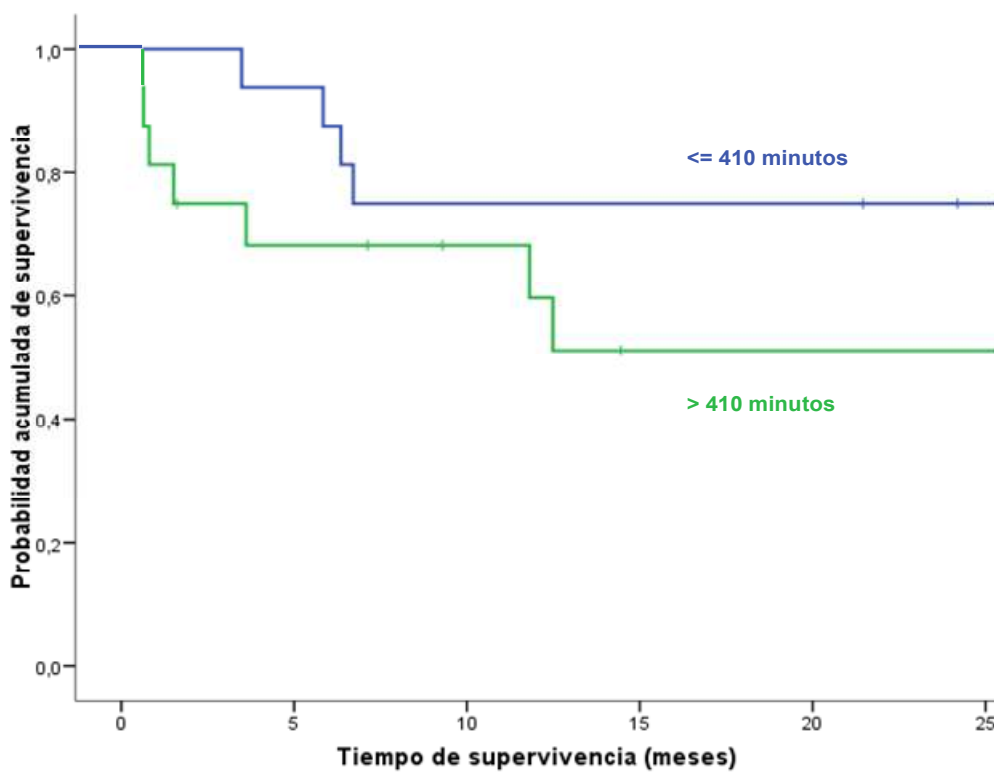


Figura 49: Supervivencia acumulada (mortalidad global) a los 24 meses post-trasplante en funci3n del tiempo de isquemia fr3a agrupado por la mediana.

Con el objetivo de identificar el efecto independiente de las variables del tiempo de preservación en el proceso de donación, se ajusta un modelo de riesgos proporcionales de Cox introduciendo en el modelo las cuatro variables de tiempo categorizadas por la mediana. Los sujetos con un tiempo de RCP superior a 104 minutos presentan 1,8 (HR:1,79; IC95%:0,56-5,77; p=0,329) veces más riesgo de mortalidad. La tasa de mortalidad en pacientes con un tiempo de asistolia superior a 10 minutos fue 1,5 veces superior (HR:1,47; IC95%: 0,46-4,66;p=0,514) que la de los sujetos con tiempos inferiores o iguales a 10 minutos. Los pacientes con tiempos de preservación mayor a 187 minutos presentaron un riesgo de muerte 1,3 veces mayor (HR:1,26; IC95%:0,37-4,25; p=0,709). Finalmente los sujetos con un tiempo de isquemia fría superior a 410 minutos tienen 2,32 veces más riesgo (HR:2,32; IC95%:0,74-7,30; p=0,150) de mortalidad que los sujetos con tiempos inferiores o iguales a 410 minutos.

16.5.8.b- Gasometrías en el proceso de donación.

La tabla 129 muestra la supervivencia acumulada en función de los valores gasométricos en el proceso de donación.

Tabla 129: Supervivencia acumulada (mortalidad global) a los 12 y 24 meses tras el trasplante en función de los valores gasométricos del proceso de donación.								
VARIABLE	n	SV a 12 meses (IC 95%)	SV a 24 meses (IC 95%)	p (Breslow)	HR	IC 95%		P
						LI	LS	
PO2 arterial								
<=20	11	79,5 (39,3-94,5)	79,5 (39,3-94,5)	0,147	1			0,195
>20	9	50,0 (18,4-75,3)	40,0 (12,3-67,0)		2,5	0,6	10,0	
PO2 venosa Mínima								
<=472	13	83,9 (49,4-95,7)	74,6 (39,8-91,1)	0,116	1			0,097
>472	13	44,8 (17,7-69,0)	44,8 (17,7-69,0)		3	0,8	11,7	
PCO2 venosa Mínima								
<=8	14	61,9 (31,2-82,1)	61,9 (31,2-82,1)	0,542	1			0,576
>8	9	55,6 (20,4-80,4)	41,7 (10,9-70,8)		1,4	0,4	4,6	

SV: supervivencia; IC: intervalo de confianza; HR: Hazard Ratio; LI: límite inferior; LS: límite superior.

Se comparó la supervivencia de los pacientes con los resultados gasométricos del proceso de donación, no se encontró ninguna relación estadísticamente significativa. Sin embargo, destaca un dato con difícil interpretación, la PO₂ venosa mínima, ya que los receptores que recibieron uno o ambos pulmones con una PO₂ mayor en el proceso de donación presentaban una mortalidad tres veces superior que aquellos con menor PO₂ en las venas pulmonares del donante, no siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p=0,116$).

16.5.8.c- Características del donante.

Si consideramos las características del donante, comprobamos que los receptores que reciben pulmones de donantes mayores de 50 años presentaron supervivencias a los 12 y 24 meses superiores a los que recibieron pulmones de donantes menores a 50 años aunque esta diferencia no fue estadísticamente significativa ($p= 0,332$). El resto de las características del donante no tuvieron influencia en la supervivencia de los receptores durante el periodo de estudio (tabla 130). Ninguno de los donantes era diabético.

Tabla 130: Supervivencia acumulada a los 12 y 24 meses tras el trasplante en función de las características del donante.								
VARIABLE	n	SV a 12 meses (IC 95%)	SV a 24 meses (IC 95%)	p (Bres low)	HR	IC 95%		p
						LI	LS	
Edad								
<=50	27	65,8 (44,5-80,6)	61,4 (40,0-77,2)	0,332	1			0,566
>50	5	80,0 (20,4-96,9)	80,0 (20,4-96,9)		0,6	0,1	2,9	
Sexo								
Hombre	31	70,0 (50,1-83,2)	66,3 (46,3-80,3)	0,364	1			0,265
Mujer	1	0,0 (0-0)	0,0 (0-0)		3,2	0,4	26,1	
Fumador								
No	26	67,9 (45,9-82,6)	67,9 (45,9-82,6)	0,481	1			0,374
Si	6	66,7 (19,5-90,4)	50,0 (11,1-80,4)		1,6	0,5	5,4	
Cardiopatía isquémica								
No	27	62,5 (41,4-77,8)	58,3 (37,4-74,5)	0,118	-			-
Si	5	100,0 (100-100)	100,0 (100-100)		-	-	-	
Hipertensión arterial								
No	26	64,2 (42,4-79,6)	59,9 (38,2-76,1)	0,240	1			0,230
Si	6	83,3 (27,3-97,5)	83,3 (27,3-97,5)		0,2	0,1	2,2	
Causa de éxitus								
Otros	5	60,0 (12,6-88,2)	60,0 (12,6-88,2)	0,349	1			0,502
Muerte súbita	27	68,9 (47,3-83,2)	64,5 (24,9-79,9)		0,6	0,2	2,3	

SV: supervivencia; IC: intervalo de confianza; HR: Hazard Ratio; LI: límite inferior; LS: límite superior.

16.5.8.d- Características del receptor y del tipo de trasplante.

En la tablas 131 y 132 vemos la supervivencia de los receptores en función de sus características. No se observó ninguna relación con la supervivencia de estas características.

Tabla 131: Supervivencia acumulada a los 12 y 24 meses tras el trasplante en función de las características del receptor.								
VARIABLE	n	SV a 12 meses (IC 95%)	SV a 24 meses (IC 95%)	p (Breslow)	HR	IC 95%		p
						LI	LS	
Edad								
<=60	29	67,8 (47,2-81,8)	67,8 (47,2-81,8)	0,541	1			0,513
>60	3	66,7 (5,4-94,5)	33,3 (0,9-77,4)		1,6	0,4	7,4	
Sexo								
Mujer	5	60,0 (12,6-88,2)	60,0 (12,6-88,2)	0,802	1			0,933
Hombre	27	69,1 (47,5-83,2)	64,8 (43,0-79,9)		0,9	0,2	4,2	
Ex-Fumador								
No	10	80,0 (40,8-94,6)	80,0 (40,8-94,6)	0,292	1			0,323
Si	22	62,2 (38,3-79,1)	57,0 (33,4-74,9)		1,9	0,5	6,8	
Cardiopatía isquémica								
No	31	66,6 (46,8-80,5)	62,9 (42,9-77,6)	0,427	-			-
Si	1	100,0 (100,0-100,0)	100,0 (100,0-100,0)		-	-	-	
Hipertensión arterial								
No	27	65,2 (43,6-80,2)	65,2 (43,6-80,2)	0,951	1			0,828
Si	5	80,0 (20,4-96,9)	60,0 (12,6-88,2)		0,8	0,2	3,8	

SV: supervivencia; IC: intervalo de confianza; HR: Hazard Ratio; LI: límite inferior; LS: límite superior.

La presencia de dislipemia en el receptor presentó una tendencia, no significativa, a una mayor mortalidad ($p=0,077$); con una supervivencia del 74,9 (IC 95%: 52,3-87,9) a los 24 meses en los receptores sin dislipemia frente al 28,5 (IC95%: 4,1-61,1) de los que la padecían.

Tabla 132: Supervivencia acumulada a los 12 y 24 meses tras el trasplante en función de las características del receptor y del tipo de trasplante.								
VARIABLE	n	SV a 12 meses (IC 95%)	SV a 24 meses (IC 95%)	p (Breslow)	HR	IC 95%		p
						LI	LS	
Diabetes Mellitus								
No	24	66,4 (43,9-81,6)	61,9 (39,6-78,1)	1	1			0,650
Si	8	71,4 (25,8-91,9)	71,4 (25,8-91,9)		1,3	0,4	4,2	
Dislipemia								
No	25	74,9 (52,3-87,9)	74,9 (52,3-87,9)	0,077	1			0,114
Si	7	42,8 (9,7-73,4)	28,5 (4,1-61,1)		2,4	0,8	7,2	
Hipertensión pulmonar								
No	9	77,8 (36,5-93,9)	77,8 (36,5-93,9)	0,371	1			0,372
Si	15	59,2 (30,7-79,3)	51,8 (24,5-73,6)		1,8	0,5	6,9	
Bipulmonar								
No	13	69,2 (37,3-87,2)	61,5 (30,8-81,8)	0,671	1			0,847
Si	19	66,6 (39,9-83,5)	66,6 (39,9-83,5)		1,1	0,4	3,2	

SV: supervivencia; IC: intervalo de confianza; HR: Hazard Ratio; LI: límite inferior; LS: límite superior.

17- DISCUSIÓN.

Como hemos mencionado previamente el denominado modelo español ha hecho de nuestro país referente mundial en materia de donación y trasplante. Sin embargo la creciente demanda de pulmones debido al aumento progresivo de indicaciones y a una mayor capacidad del sistema sanitario español para responder a esta demanda hacen de este órgano un bien escaso.

Aunque en continuo desarrollo y con un intenso incremento de la actividad en los últimos 20 años (figura 4), el trasplante pulmonar en España es todavía en cifras globales insuficiente para las necesidades de la población ^(46, 47). Los pacientes en lista de espera crecen año tras año, en números globales, a pesar de que el número de trasplantes realizados cada año es superior ^(46, 47).

El mejor y más agresivo manejo de la patología encefálica (traumática o cerebrovascular) en las unidades de cuidados intensivos y la más precoz y mejor asistencia, por el desarrollo de servicios de emergencia extrahospitalaria altamente cualificados, han hecho disminuir de forma muy significativa el número de donantes en muerte encefálica. De cara a la donación de órganos, esto constituye un problema común en todos los países del mundo, como soluciones a esta carencia de donantes, se han desarrollado e implantado planes de garantía de calidad, como el de la ONT, que minimizan los escapes o pérdidas de potenciales donantes en muerte encefálica, y, sobre todo, se están desarrollando programas de trasplante para obtener órganos de los denominados donantes marginales.

Entre los donantes marginales destacan los donantes a corazón parado, que es el tipo de donantes del que versa esta tesis, éstos han demostrado tanto en el caso de los controlados como los incontrolados ser iguales o mejores, en lo que se refiere a resultados funcionales y de supervivencia del injerto y del receptor, que los realizados a partir de donantes en muerte encefálica ^(94-96, 139-152, 156-158, 172-176, 178-180, 184-186, 190-194, 199-203).

Así como, en lo que se refiere a donantes a corazón parado, nuestra muestra engloba la totalidad de ellos en el periodo comprendido desde enero del 2002 hasta diciembre de 2008 en España, una de las principales limitaciones del presente estudio es el pequeño tamaño muestral analizado de receptores pulmonares, ya que se trata de una pequeña cohorte clínica. El reducido tamaño muestral nos lleva a una pérdida de

potencia estadística, de precisión en las estimaciones analizadas y capacidad de generalización de los resultados. Pensamos que a pesar de este reducido tamaño, debido a que no existen en la actualidad muchas series publicadas y a la baja tasa de obtención de pulmones de donantes en muerte encefálica, los resultados del presente estudio nos ayudarán a conocer la incidencia de eventos al mes pos-trasplante y los posibles factores asociados con éstos. Otra de las limitaciones del presente estudio está en relación con el tiempo en el que se obtienen las variables resultado. Podría ocurrir que el tiempo de evaluación de los resultados no sea demasiado extenso para poder concluir que los factores pronósticos evaluados no influyan en los diagnósticos de los eventos. Sin embargo, este periodo postoperatorio es en el que la calidad del donante y sus órganos, y el propio proceso de donación, pueden tener más influencia en los resultados del receptor.

Con el fin de responder al objetivo principal del estudio se ha decidido realizar análisis multivariados, para cada uno de los eventos de estudio mediante modelos de regresión logística y de riesgos proporcionales de Cox, de los diferentes tiempos de preservación del proceso de donación, con el objetivo de aislar el efecto individual de cada uno de ellos. En los análisis multivariados siempre debe considerarse el tamaño muestral para el número de covariables que se desea incluir en el modelo; modelos excesivamente grandes para muestras con tamaños muestrales relativamente pequeños podrían implicar errores estándar grandes y elevados y estimaciones sesgadas de los coeficientes. Se han analizado los errores estándar de los coeficientes obtenidos de cada covariable en cada uno de los modelos ajustados, y se ha comparado el efecto bruto (OR) y ajustado de cada covariable, no apreciándose evidencia que nos lleve a la sospecha de un efecto del sobreajuste en las estimaciones.

Para una mejor comprensión de la muestra estudiada hemos seguido el esquema en los resultados que seguiremos en la discusión: el análisis descriptivo del donante, del pulmón y de los receptores que engloban la descripción del proceso de donación, trasplante y complicaciones postoperatorias inmediatas, así como la supervivencia tanto al mes, como la supervivencia global de la muestra.

Luego procederemos a la discusión sobre el análisis comparativo de la morbilidad y mortalidad en el mes siguiente al trasplante, analizando los posibles factores que influyen del donante, del proceso de donación y del propio receptor (previos a la realización del trasplante). Así como los posibles factores que influyen en la supervivencia.

Como última aclaración debemos recordar los diferentes tipos de donantes a los que aludiremos en la discusión de nuestro trabajo. La mayoría de las series de donantes tanto a nivel internacional como nacional se refieren a donantes en muerte encefálica o corazón latiente; si hablamos de donantes en asistolia o a corazón parado, la mayoría de ellas fuera de España son de donantes controlados tipo III; sin embargo si hablamos de series españolas, los donantes en asistolia serán incontrolados, fundamentalmente tipo I.

17.1- DISCUSIÓN SOBRE EL ANALISIS DESCRIPTIVO.

17.1.1- EL DONANTE A CORAZÓN PARADO.

En nuestro estudio el 100% eran donantes en asistolia, el 98,5% eran tipo I; que podrían ser considerados los donantes tras la muerte cardiaca óptimos debido a lo que hemos mencionado anteriormente (criterios de selección estrictos, ausencia de tormenta catecolaminérgica y mínimo riesgo de infección nosocomial).

Los criterios de selección de los donantes tras la muerte cardiaca han ido matizándose con el paso del tiempo. En la actualidad la rentabilidad del programa evaluada desde la perspectiva de la proporción de donantes reales frente a donantes blancos (potenciales donantes a los que una vez realizada la extracción no se obtienen órganos válidos para el trasplante) es elevada ^(118, 161, 229). Esto ha determinado que hoy ya desde el principio se consideren como potenciales sólo a aquellos donantes en los que existen altísimas posibilidades de obtener órganos válidos para el trasplante. Por esta razón y por la experiencia de los equipos que intervienen en todo el proceso de donación se han ido mejorando los procedimientos asistenciales en cada una de las etapas, y como consecuencia, se han ido mejorando los resultados funcionales finales del trasplante.

Así pues, la detección del potencial donante, la selección del mismo, el control de tiempos de isquemia por los servicios de emergencia, la eficacia de las maniobras de resucitación, el manejo durante el traslado al hospital y la perfecta coordinación de la emergencia extrahospitalaria con el hospital han permitido acortar al máximo el tiempo de isquemia tanto en la fase extra como en la intrahospitalaria. De este modo, los

considerados como potenciales donantes en el lugar de la muerte se transforman en donantes reales en casi el 90 % de los casos hoy en día.

En la fase extrahospitalaria se han mejorado y agilizado la selección, el traslado y el mantenimiento del donante hasta el hospital. Una vez aquí el paso por la urgencia es muy breve, a pesar de haberse incrementado el número de exploraciones complementarias que se realizan. En quirófano la canulación y el establecimiento del by pass extracorpóreo se realizan en apenas unos pocos minutos. También se han modificado y mejorado la preservación previa a la extracción con la mejora del material. Sólo debemos observar los tiempos de asistolia, RCP e isquemia caliente de nuestros donantes en asistolia para comprobar la excelente coordinación entre los diferentes servicio extra e intrahospitalarios que participan en este procedimiento. Lo mismo podemos aplicar a los donantes pulmonares.

En lo que se refiere a las características epidemiológicas de los donantes a corazón parado (posibles donantes de pulmón) coinciden con los datos y series publicados hasta el momento por la ONT y otras organizaciones de trasplantes a nivel mundial ^(44, 54), así como con series de donantes a corazón parado ^(95, 96, 145-158, 160-162, 184-186, 194-196).

Quizás debemos destacar como datos diferenciales entre nuestros donantes a corazón parado y los de muerte encefálica y el global de donantes, su menor edad media y la mayor presencia de varones, aunque esto no se confirma con algunas series de donantes en asistolia controlados ^(144, 170, 179, 194,). Esto probablemente se deba a que el perfil de los donantes, tanto en muerte encefálica como donantes en asistolia, ha cambiado a lo largo de los años en España y en el mundo. Si antes predominaba el donante joven con traumatismo (52% en 1992) (figura 50) debido a los accidentes de tráfico, ahora lo hacen los donantes que fallecen de infartos cerebrales (65% en 2008); perteneciendo estos donantes en muerte encefálica a una población mayor, donde predomina la patología neurovascular. Otro motivo para la menor edad media de los donantes a corazón parado es que dentro de estos, como criterio de exclusión existe la edad mayor a 55 años, siendo raras las excepciones a esta regla; sin embargo en lo que se refiere a los donantes en muerte encefálica alrededor de un 40% superan esta edad ⁽⁴⁴⁾.

La causa de fallecimiento mayoritaria de los donantes en asistolia (de origen cardiaca en un 83,1%) es radicalmente opuesta a la del donante en muerte encefálica y la

reflejada por otras series de donantes controlados a corazón parado, donde la muerte por causas cerebrales es mucho más elevada ^(44, 143, 144, 169, 170, 179, 184, 186).

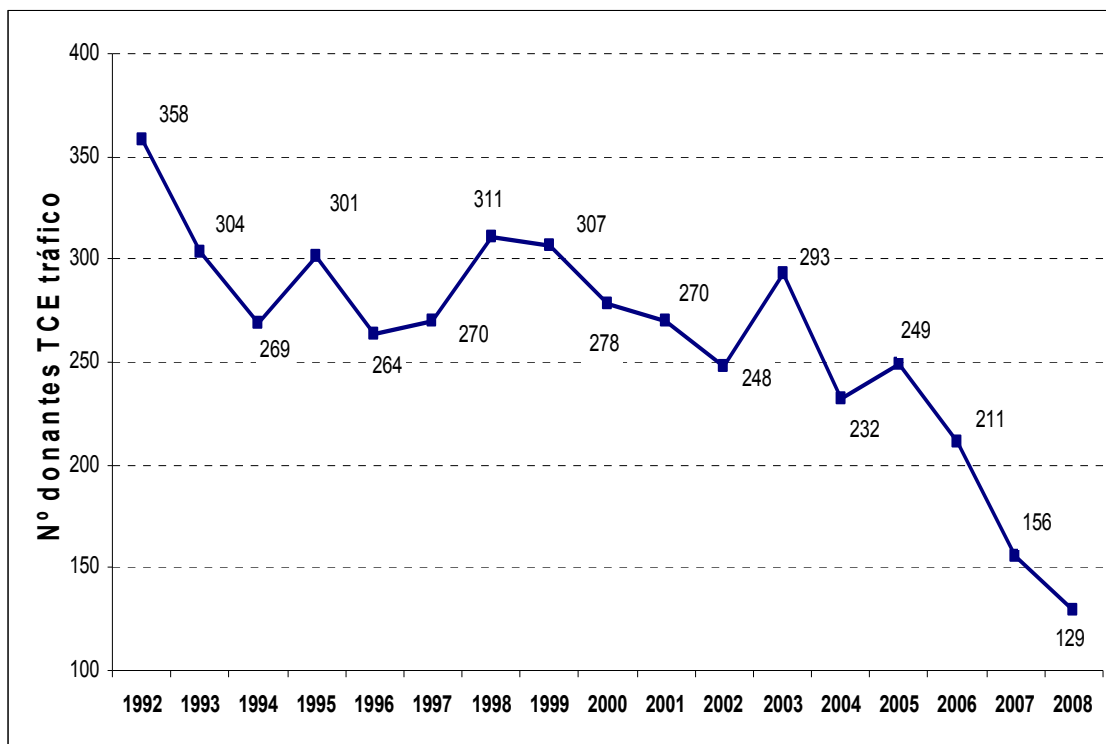


Figura 50: Número de donantes por TCE en relación con los años (Fuente ONT).

Los datos epidemiológicos del estudio son fácilmente extrapolables a una población en riesgo de sufrir muerte súbita de origen cardiaca, varones de mediana edad fundamentalmente ^(381, 382). Se ha especulado con la posibilidad de que el grupo A pudiera ser un factor de riesgo de muerte súbita aunque este dato no ha sido aclarado en ningún estudio, lo que podría explicar el alto porcentaje de donantes que pertenecen a este grupo (48,6%) ⁽¹⁹⁵⁾.

17.1.2- EL DONANTE DE PULMÓN A CORAZÓN PARADO.

Cuando analizamos los datos epidemiológicos por separado, al dividir a los donantes a corazón parado como potenciales (n=78) y reales (n=32) donantes pulmonares, se mantienen los porcentajes respecto a los donantes posibles de pulmón (n=331).

La mediana de edad de los donantes reales pulmonares fue 45,5 años (RIC: 36,5-49), siendo superior a la descrita por la ONT y la reflejada por el registro de la ISHLT en los

últimos años para donantes pulmonares en diversos países ^(47, 54). En los diferentes estudios realizados no queda claro si la edad avanzada del donante tiene un efecto beneficioso o negativo sobre la evolución global del trasplante. El efecto beneficioso se debería a una menor respuesta inmune que conllevaría menos episodios de rechazo y el negativo a una función pulmonar más reducida debida a cambios enfisematosos subclínicos o a una mayor susceptibilidad a ciertas neoplasias. Existen en la literatura estudios que han evaluado la edad del donante y sus efectos sobre la evolución y supervivencia de éste, con resultados muy variables y a veces contrapuestos, este aspecto se discutirá más adelante ⁽¹⁰¹⁾.

Centrándonos en la extracción de órganos, el porcentaje de donantes multiorgánicos entre los donantes en asistolia es bajo (18,7%%, n=62); esto se debe a que el corazón no cumple condiciones para la donación y el hígado precisa de condiciones específicas (normotermia) que hacen difícil la utilización de los riñones en el caso de su donación y viceversa; cumpliendo sólo el criterio de donantes multiórgano en donantes en asistolia sólo cuando se donan riñones y pulmón prácticamente. Sin embargo de estos 62 donantes incontrolados tras la muerte cardíaca, la mitad se convierten en donantes reales de pulmón, lo que es un porcentaje de extracción pulmonar muy superior al de los donantes en muerte encefálica, ya que de éstos, sólo el 22% de los multiorgánicos son potenciales donantes de pulmón ^(44, 46). El resto de donantes, en torno al 80%, se desestiman por diferentes razones (alteraciones radiológicas o deterioro del intercambio gaseoso en el mantenimiento, aspecto macroscópico, atelectasia, contusión, infección, etc.). Esta escasa disponibilidad de órganos válidos para el trasplante deriva de dos factores principales: a) la extraordinaria sensibilidad de los pulmones a la infección y a la lesión producida por la ventilación mecánica durante el período de ingreso en UCI, y b) los donantes de órganos están desplazándose hacia las bandas de mayor edad, con lo que queda excluida la donación de pulmón en muchos casos.

En las series de donantes en asistolia fuera de España el porcentaje de extracción de pulmones de donantes multiorgánicos es menor ^(143,144).

Respecto a las características clínicas de nuestros donantes: el porcentaje de fumadores (35,9%) en los potenciales donantes de pulmón es superior a la prevalencia descrita en la última "Encuesta Nacional de Salud" ⁽³⁸³⁾, sin embargo podemos observar como este porcentaje cae drásticamente en lo que se refiere a los donantes reales (18,8%), esto se podría explicar ya que la causa más frecuente para desestimar

pulmones tras la preservación es la macroscópica, donde el aspecto del pulmón es lo más importante, habiéndose desestimado 8 pulmones por esta causa.

La HTA y DL en los donantes potenciales y reales presentaron unas cifras menores a las descritas por la encuesta nacional de salud, sin embargo la DM y la CI presentaron unas cifras similares a las descritas para la población española, esta baja frecuencia de factores de riesgo cardiovascular descrita en nuestra muestra contrasta con la causa más frecuente de muerte de estos donantes, esto puede deberse a que muchos de ellos pueden haber presentado patología infradiagnosticada. El porcentaje de pacientes consumidores habituales de bebidas alcohólicas y de tóxicos fue inferior a la reflejada en la “Encuesta Nacional de Salud” en España ⁽³⁸³⁾.

Los datos arrojados sobre la prevalencia de infecciones virales en nuestros donantes coinciden con los publicados por la ONT ⁽⁴⁴⁾ para los donantes en España; como se ha mencionado en la introducción, el screening de los donantes para determinadas infecciones es obligado ⁽³⁶²⁾. Los donantes con hepatitis C positiva deben ser excluidos salvo para recipientes con hepatitis C positiva. Aunque los datos en trasplante pulmonar son limitados, si se extrapolan los de los receptores renales, éstos, sugieren que aunque se puede producir una infección por una cepa diferente de hepatitis C, los resultados respecto al injerto no se ven afectados de manera significativa ⁽¹⁰²⁾. El riesgo de transmisión de los donantes core positivo para la hepatitis B con antígeno superficial negativo es bajo, comprobándose estos casos en nuestro estudio con PCR negativas.

Clásicamente el donante proveniente de muerte encefálica sería el ideal y con el que se tiene mayor experiencia ⁽¹⁰¹⁾. Sin duda alguna, una de las causas más importantes para la baja tasa de obtención de órganos pulmonares de los donantes en muerte encefálica se debe a la inevitable estancia en la UCI y la también inevitable necesidad de ventilación mecánica. El donante a corazón parado es un donante en el que se pasa de un estado de salud previo a una muerte súbita (la muerte se produce por accidente, mientras desarrollan su vida o trabajo normal o haciendo deporte). La adecuada selección de los potenciales donantes y las adecuadas maniobras de preservación la RCP primero y la ECMO después, aseguran unos buenos resultados ya publicados ^(28, 29). El donante tras la muerte cardíaca no pasa por un período de ventilación prolongado, sino un máximo de 120 minutos (desde el inicio de la RCP a la entrada en bomba de circulación extracorpórea), con un riesgo bajo de colonización / infección y baro / volu trauma pulmonar. Si analizamos los datos de nuestro estudio,

podemos ver que los donantes en asistolia tienen una mediana de tiempo de isquemia caliente inferior a los 120 minutos y si nos fijamos específicamente en los donantes reales de pulmón esto se sigue cumpliendo (mediana 115; RIC 107,3-120).

Sólo en tres de los donantes en los que se realizó cultivo de broncoaspirado se evidencia crecimiento de un microorganismo, y como se comenta en los resultados, ninguno de los receptores de estos donantes presenta una neumonía o fallece en los 30 primeros días tras el trasplante. Como podemos observar la prevalencia de cultivos positivos fue inferior claramente a la de los donantes en muerte encefálica, donde lo habitual es la presencia de cultivos positivos de estas secreciones ^(101, 307) y es inferior claramente a la de donantes en asistolia controlados, ya que éstos también presentan periodos de ventilación mecánica superiores a los de nuestros donantes ⁽¹⁸⁶⁾. Debemos mencionar que hoy en día la relación entre el desarrollo de neumonía y el cultivo positivo del donante no esta totalmente demostrada, con estudios a favor y en contra ^(101, 306, 307).

La relativa juventud del programa de donación en asistolia en lo que se refiere al trasplante pulmonar en otros centros, nos ha llevado a plantearnos, que a pesar de ser un programa ya establecido como cotidiano en nuestro hospital, precisa de una descripción exhaustiva del proceso en lo que se refiere al donante, para poder seguir exportando este modelo a otros hospitales del territorio nacional como de otros países.

Uno de los objetivos del estudio actual es la descripción del programa y su evaluación, intentando mejorarlo y optimizar la extracción de órganos útiles para el trasplante pulmonar.

De esta manera podemos observar, en los datos del estudio, como todos los donantes son donantes reales de algún órgano o tejido, por lo que se garantiza la calidad de nuestros donantes como fuentes de órganos útiles. De estos donantes, 32 se convirtieron en donantes de pulmón reales, 4 se perdieron por problemas logísticos y 9 se perdieron por no haber receptores disponibles, lo que da un total de 45 donantes (13,6%) que serían perfectamente válidos como donantes de pulmón; una cifra superior a la capacidad de generación de donantes pulmonares en muerte encefálica ⁽⁴⁷⁾. Teniendo en cuenta que el estricto protocolo de donación en asistolia desestima posibles donantes (excluidos) por tromboembolismo pulmonar y por radiografía de tórax anormal (sin tener en cuenta si es un pulmón o ambos y el tipo de afectación radiológica), lo que no ocurre en donantes de muerte encefálica, probablemente esta

cifra sea superior ^(100, 101). Esto se ve reflejado en que la causa más frecuente de exclusión en nuestro estudio fue la radiografía de tórax anormal.

Los estrictos controles del programa de donación en asistolia y el que estos donantes sean hoy en día considerados como marginales todavía, llevan a una escasa, aunque no nula, flexibilidad en la valoración de estos donantes por parte de los coordinadores de trasplantes. Todo esto, se realiza en un intento de garantizar la calidad y viabilidad de los órganos y tejidos. De los 158 donantes no incluidos como posibles donantes de pulmón de nuestra muestra, el 20,3% (32) de éstos son no incluidos por la edad, teniendo un límite en nuestro país de 50 años para los donantes en asistolia y de 60 años para los de muerte encefálica, con lo que probablemente estos 32 donantes podrían estar incluidos si fueran provenientes de muerte encefálica. En otros países, como Estados Unidos, hay programas que suben el límite a 65 años, y además hacen una valoración individualizada y flexible de la edad como criterio de inclusión, considerando las circunstancias del receptor antes de rechazar al donante ^(100, 101).

La causa más frecuente de pérdida de donantes pulmonares fue la valoración macroscópica del pulmón por el equipo trasplantador, sin embargo la segunda fue la ausencia de receptor; siendo un 20,3% de los donantes potenciales los que se pierden debido a que no existen receptores disponibles, en ese momento, en centros trasplantadores de órganos provenientes de este tipo de donantes, lo que podría solucionarse ampliando el pool de centros dispuestos a utilizar estos pulmones a la luz de nuestro estudio.

Llama la atención que en otras series de asistolia de donantes incontrolados, el porcentaje de valoración como posibles donantes pulmonares por el equipo trasplantador es más bajo que en la nuestra, donde se han valorado y preservado 78 (23,6%) ^(143, 144). Los problemas logísticos en la obtención de pulmones en programas de donación en asistolia son infrecuentes en nuestro medio, sin embargo se reflejan en otras series de donación en asistolia ^(143, 144).

17.1.3- EL PULMÓN Y EL PROCESO DE DONACIÓN.

La causa más frecuente de exclusión de los pulmones en nuestra serie fue la radiografía de tórax anormal, como hemos mencionado previamente, en este tipo de

donante en lo que se refiere a este aspecto, no se valora la afectación unipulmonar radiológica como en el donante en muerte encefálica donde cada pulmón se valora de manera independiente ^(93, 100, 101).

El porcentaje de pulmones extraídos en España durante los últimos 5 años que finalmente no se implantaron se mantiene en torno al 20% ^(47, 384). Dato que coincide con el de nuestro estudio. En éste, podemos observar como se consiguieron 60 pulmones óptimos para la donación que se extrajeron; utilizándose 53 de ellos, quedando 7 pulmones sin utilizarse. Éstos, podrían utilizarse en otros receptores, siendo esto posible mejorando las vías de transporte de los órganos y la colaboración entre equipos trasplantadores, coordinadores y servicios sanitarios interterritoriales. No olvidemos que este supuesto ya ha sido llevado a cabo en una ocasión, trasplantándose un pulmón en el Hospital Universitario Puerta de Hierro y el otro pulmón del mismo donante en el Hospital Marqués de Valdecilla.

En lo que se refiere a la mediana de los tiempos del proceso de donación (tiempo de asistolia, isquemia caliente y preservación), todos se mantienen dentro de los rangos establecidos en el protocolo de donante pulmonar en asistolia, aunque algún donante/pulmón en los que se realiza preservación, presenta por escasos minutos un tiempo superior al permitido. No olvidemos que el coordinador de trasplante debe valorar múltiples aspectos del proceso y no solo los tiempos, siendo la valoración de cada donante individualizada aunque con criterios muy estrictos. Por ejemplo no es lo mismo un donante de 30 años con 14 minutos de tiempo de asistolia que el mismo donante con 280 minutos de preservación pulmonar; aunque ambos no cumplirían el protocolo, en uno, este tiempo no excede más que por cuatro minutos el establecido en el protocolo pulmonar (aunque está dentro del establecido para el donante en asistolia renal y de tejidos) y en el otro, este tiempo excede en cuarenta minutos.

Lógicamente los tiempos de isquemia total son mayores en el donante incontrolado que en los donantes controlados y los de muerte encefálica. Esto se debe al proceso en si, donde el pulmón no es sometido a un tiempo de isquemia caliente ni de preservación tópica en los donantes en muerte encefálica, o es mínimo en el caso de los donantes en asistolia controlados. El límite superior aceptable de isquemia en el trasplante pulmonar es todavía desconocido, existiendo diversos estudios con resultados contradictorios que se comentarán en apartados posteriores del análisis comparativo ^(69, 223, 224, 243-246, 385).

Existen estudios que relacionan al donante controlado en asistolia con una menor liberación de citoquinas y un mejor perfil evolutivo que los donantes en muerte encefálica ^(186,194, 386), hecho que se relaciona con la tormenta de mediadores de la muerte cerebral, sin embargo, esto hoy en día no se ha demostrado con los donantes incontrolados, ya que éstos presentan un tiempo, conocido, en el que el donante presenta ausencia de pulso y de maniobras de RCP y un tiempo de isquemia caliente que no sabemos cómo afecta a la liberación de mediadores.

Si nos centramos en los datos gasométricos del proceso de donación, podemos evidenciar que en 48 ocasiones la diferencia de PaO₂ fue mayor a 300 mmHg entre la arteria pulmonar y las dos venas pulmonares derechas y en 49 en el caso de las izquierdas. Los criterios gasométricos en el donante pulmonar ideal en muerte encefálica, como hemos mencionado previamente, consiste en una PaO₂/FiO₂ mayor de 300 mmHg previa a la extracción (FiO₂ al 100% y PEEP de 5 cmH₂O durante al menos 5 minutos). Valores inferiores de la relación PaO₂/FiO₂ convierten al donante en marginal.

Existen diversos estudios que han utilizado donantes en muerte encefálica con valores de PaO₂/FiO₂ menores de 300 mmHg, con buenos resultados funcionales y de supervivencia ^(101, 104, 387, 388). Sin embargo, suelen ser series pequeñas y no existen suficientes evidencias en ellos para el uso seguro de estos donantes, e incluso en algunos, existe evidencia de peores resultados en la supervivencia con cifras menores de PaO₂/FiO₂ aun siendo superiores a 300 ⁽³⁸⁹⁾, por lo que se precisan, en nuestra opinión, nuevos estudios para poder valorar la utilidad de estos donantes marginales en muerte encefálica.

En el caso de los donantes en asistolia incontrolados este paso no se ha dado, ya que los estrictos controles de calidad exigen diferencias de PO₂ mayores a 300 mmHg. Una vez demostrada la utilidad de estos donantes tras la muerte cardíaca, tal vez el siguiente paso sería intentar bajar el dintel de la diferencia de PO₂ establecida, con lo que el pool de donantes podría aumentar.

Otra opción sería utilizar protocolos específicos para la recuperación de donantes pulmonares intentando mejorar su oxigenación, consistentes en maniobras de reclutamiento, broncoscopias para resolver atelectasias, etc. Estas maniobras se describen en diversos estudios ^(100, 106, 123, 125, 390). En el de Angel y cols 2006 ⁽¹²³⁾ en el que se evaluó el efecto de un protocolo de manejo de donantes marginales pulmonares (PaO₂/FiO₂ menor de 300 mmHg, infiltrados pulmonares o atelectasias) en más de la mitad de los donantes (59%) mejoró la PaO₂/FiO₂, y hasta un tercio (31%)

superó el dintel de 300 mmHg de PaO₂/FiO₂. En éste y en otros estudios se consiguió aumentar el pool de donantes entre un 30-50% de donantes inicialmente considerados no válidos. En lo que se refiere a la supervivencia en éste y otros estudios no se vieron diferencias con el resto de donantes. Una de las dificultades de utilizar estos protocolos en el donante en asistolia es que se dispone de menos tiempo que en el donante en muerte encefálica y hoy por hoy, estos donantes son considerados marginales de entrada.

En el 100% de nuestros pulmones se utilizó la solución Perfadex®, baja en potasio y para la preservación, desde el comienzo del programa de donación en asistolia del HCSC ésta ha sido la solución de preservación elegida, esto se debe a los diversos estudios que avalan una mejoría de la función pulmonar (mejor oxigenación y menor incidencia de DPI) con una tendencia a una menor mortalidad precoz ⁽²³⁴⁻²³⁸⁾.

17.1.4- EL RECEPTOR DE TRASPLANTE PULMONAR DE DONANTES A CORAZÓN PARADO.

17.1.4.1- El receptor antes del trasplante.

En lo que se refiere a las características epidemiológicas de los receptores de trasplante de pulmón de donantes a corazón parado coinciden con los datos y series publicados hasta el momento por la ONT y otras organizaciones de trasplantes a nivel mundial, aunque con algunas diferencias.

En nuestra serie predomina el sexo masculino con una relación hombre-mujer de 4:1. Esto coincide con unos pocos estudios ^(96, 179, 186, 228, 320, 391), no coincidiendo con los registros de ISHLT ni con la mayoría de estudios de receptores de donantes a corazón parado o en muerte encefálica, donde o mantienen una relación más equilibrada o predominan las mujeres ^(54, 170, 184, 194, 228, 392-394).

La mediana de edad de nuestros receptores se situó en 50 años (distribución normal). Esta media de edad es similar a las descritas en diferentes registros nacionales e internacionales (ONT; ISHLT) y en los estudios con donantes controlados tras la muerte cardíaca ^(47, 54, 179, 194). Según los datos que se reflejan en el último registro de la ONT y de la ISHLT los receptores mayores de 60 años se han incrementado año tras

año, así, en 1998 según el registro de la ISHLT solo un 15% de los receptores superaban esta edad, lo que es más acorde con nuestra muestra, sin embargo en 2008 llegaban a ser el 35 % de éstos ^(47, 54, 384). Mientras que en la mayoría de publicaciones y en registros internacionales existen ya porcentajes entre el 3-15% de receptores de trasplante pulmonar por encima de 65 años, en nuestra serie sólo se encontró 1 paciente con esta edad ^(47, 54, 384, 392, 395). Datos similares arroja el registro de la ONT ^(47, 384).

La mediana de días en lista de espera de los pacientes trasplantados en el año 2008 según la ONT se situó en 158 días, en nuestra serie es de 150.

Respecto al grupo sanguíneo, encontramos, según datos de la ONT, que los pacientes en lista de espera de grupo 0 representan casi un 50% del total de los pacientes en lista, representando el 41% de los pacientes trasplantados, mientras que el grupo A se ha trasplantado en un porcentaje mayor al que figura en lista de espera. El 90 % de los donantes grupo 0 se emplearon en receptores del mismo grupo sanguíneo, utilizándose el 6% para receptores grupo A y el 4% restante para receptores del grupo B ⁽⁴⁷⁾. En nuestra muestra todos los donantes y receptores coincidieron en el grupo sanguíneo.

La causa más frecuente de trasplante en el estudio fue la EPOC (45,5%), seguida por la FPI (33,4%), y la fibrosis quística (15,2%); si nos fijamos en la serie más grande a nivel mundial, que es la de la ISHLT, podemos observar como esto coincide con nuestras cifras aunque con leves variaciones. Lo mismo ocurre si nos fijamos en las series publicadas previamente por los grupos de Vall D'Hebrón en Barcelona, Marqués de Valdecilla en Santander, Juan Canalejo en la Coruña y Puerta de Hierro en Madrid ^(96, 228, 391, 396). Sin embargo, en otras series publicadas en la literatura estas cifras tienen una gran variación porcentual aunque mantienen la indicación de la EPOC como la principal y la de la FPI como secundaria; en éstas podemos observar como la EPOC presenta una indicación entre el 19,5% al 72 % y la FPI entre 5,5% y el 25% ^(96, 228, 391-393, 396-398). A pesar de que la nuestra es la serie descrita más grande a nivel mundial de donantes tras la muerte cardíaca incontrolados, solo contamos con 33 receptores por lo que existen diversas patologías que lamentablemente no han sido subsidiarias de trasplante, como la hipertensión pulmonar primaria, aunque si existen casos aislados de pacientes trasplantados con esta patología con pulmones de donantes controlados ⁽¹⁷⁹⁾.

Destaca dentro de la patología previa al trasplante del receptor, la presencia de hipertensión pulmonar secundaria, ya que ésta, en algunos estudios se presenta como un factor asociado a la mortalidad precoz ^(228, 399); en nuestro estudio, casi la mitad de los pacientes presentan algún grado de hipertensión secundaria aunque sólo el 15,15% de los receptores presentan hipertensión pulmonar severa.

En lo que se refiere a las características clínicas previas al trasplante de los receptores, encontramos que éstas son similares a las descritas en otras series publicadas ^(47, 400), quizás lo más relevante es la menor frecuencia de osteoporosis en estos receptores que en otras series ^(364, 365, 401). Esto puede deberse a que en alguno de estos estudios el porcentaje de pacientes con fibrosis quística, que presenta factores adicionales al desarrollo de osteoporosis tales como la insuficiencia pancreática, era superior al nuestro, aunque en otras no fue así.

En nuestra serie presentaban tratamiento esteroideo por vía oral o intravenosa un 48,5% de los receptores. Existe un debate sobre si los corticoides previos al trasplante tienen alguna influencia sobre la supervivencia a posteriori. Es conocido la gran cantidad de efectos adversos que la toma de corticoides de forma crónica produce, sin embargo, los protocolos inmunosupresores del trasplante pulmonar así como las directrices del tratamiento de la FPI incluyen estos fármacos en la primera línea de tratamiento. Existen pocos estudios sobre este tema, si nos guiamos por las directrices de la ISHLT del 2009, la toma de corticoides en el receptor es un factor de riesgo tanto para la mortalidad al año como a los cinco años, sin embargo, no se especifican ni las dosis ni cuando habían comenzado a tomarse ⁽⁵⁴⁾; sin embargo existen otros estudios con resultados variables ^(391, 402, 403). Una de las series más grandes analizada, hasta el momento, es la de Naranjo et al ⁽³⁹¹⁾ donde se evalúa la mortalidad a los 30 y 90 días de receptores de trasplante pulmonar en muerte encefálica y en asistolia, sin encontrarse en este análisis relación entre el tratamiento en los 6 meses previos al trasplante y la mortalidad. Sin embargo en la de McAnally et al ⁽⁴⁰²⁾ sí se encuentran diferencias entre pacientes que reciben dos dosis diferentes de esteroides.

En un 12,2% de los receptores se utiliza ventilación mecánica no invasiva, esto puede tener trascendencia, ya que según el grupo de Valencia ⁽⁴⁰⁴⁾ y el registro de la ISHLT ⁽⁵⁴⁾ es un factor de riesgo para la mortalidad precoz, aunque en este último, no se

especifica el tipo de ventilación mecánica aplicada a los receptores ni la duración previa al trasplante.

De los 33 receptores 11 estaban con tratamiento con antibióticos previo al trasplante lo que nos da una idea del porcentaje de receptores colonizados previamente al trasplante.

17.1.4.2- El receptor después del trasplante.

A nivel mundial se realizan más TBP que TUP, como hemos mencionado, si observamos los registros de la ISHLT y la ONT podemos ver como prácticamente en los últimos años han ido aumentando el numero de TUP en España (figura 4), sin embargo a nivel mundial los TBP mantienen una relación 2:1 aproximadamente con los TUP. La relación en nuestra serie es similar a la descrita por la ISHLT, a favor de los TBP (figura 51). Como hemos mencionado previamente los criterios para elegir uno u otro tipo de trasplante se basaron en la patología de base del receptor y la decisión del equipo trasplantador valorando las dificultades quirúrgicas, la disponibilidad de órganos, etc.

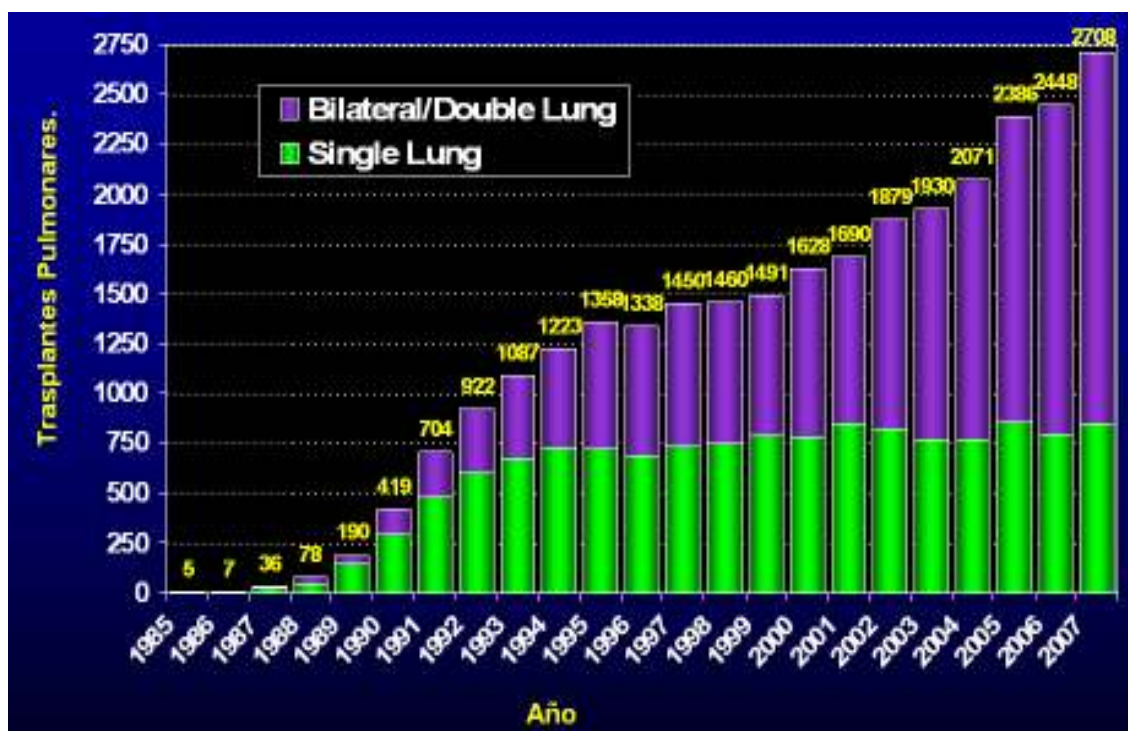


Figura 51: Trasplante pulmonar. Registro ISHLT. 1985-2008 (Fuente ISHLT).

En los pacientes sometidos a TBP o a TUP, puede ser necesario instaurar una CEC, esto se puede deber a un fracaso cardiaco derecho, o al desarrollo de hipoxemia severa secundaria a un edema de reperfusión, o a intolerancia al clampaje del segundo pulmón, o a la presencia de excesivas dificultades técnicas. En nuestro estudio se utilizó CEC en 6 (18,8%) ocasiones, lo que coincide aproximadamente con otras series de receptores de donantes en asistolia controlados ^(179, 186) y muerte encefálica ^(228, 320, 391, 396, 405) aunque éstas varían ente 10% y un 30%. Existen estudios que relacionan la CEC y la mortalidad precoz ^(320, 391, 394, 396, 406) aunque otros no han mostrado asociación alguna ^(54, 321, 405).

Los resultados en el primer mes post trasplante, que son los más directamente relacionados con los factores dependientes del propio donante y del método de selección y preservación del órgano, son en global buenos a nuestro entender; por lo que a continuación iremos describiendo éstos y realizando un análisis pormenorizado, comparándolos con los de otras series descritas. Aunque esta tarea en ocasiones es difícil ya que tratamos con receptores de tres tipos de donantes, en asistolia controlados, en asistolia incontrolados y en muerte encefálica.

17.1.4.2.a- Complicaciones quirúrgicas y médicas.

Más de la mitad (56,3%) de nuestros receptores presentaron complicaciones quirúrgicas en el postoperatorio. Las diferentes formas de categorización de las complicaciones en los diferentes estudios dificultan la comparación con éstos, sin embargo si observamos las complicaciones por separado podremos obtener una idea de la calidad de nuestra muestra en lo que se refiere a complicaciones.

Las complicaciones de la vía aérea en el trasplante pulmonar, a pesar de haber reducido de forma importante su incidencia, desde un 80% antes de 1983 hasta un 2,6-23,8% en la actualidad ^(332, 333, 407, 408, 409) siguen siendo una causa importante de morbimortalidad. En solo el 6,3% de nuestra muestra se evidencia una dehiscencia bronquial, sin embargo esta complicación no está exenta de una morbimortalidad asociada importante, como demuestra el hecho de que estos dos receptores tuvieron que ser reintervenidos. En otras series el número de dehiscencias bronquiales es similar, con incidencias que van desde 0,5% hasta un 7,03% ^(327, 328, 329, 331, 332, 391, 407, 410). El pulmón es el único de los trasplantes de órgano sólido en el que la circulación

arterial sistémica no se restaura generalmente durante el trasplante (se elimina la circulación bronquial). Por este motivo las complicaciones de la anastomosis se han atribuido a la isquemia bronquial ⁽³³²⁾, Adicionalmente a este principal factor se han descrito otros factores de riesgo en la literatura para la cicatrización bronquial como son el rechazo, la terapia inmunosupresora, las infecciones, o la inadecuada preservación ^(326, 411, 412). En el estudio realizado en el Hospital Marques de Valdecilla por el grupo de Naranjo et al ⁽³⁹¹⁾ la dehiscencia bronquial se mostró como un factor de riesgo para la mortalidad a los 90 días. La otra gran complicación de la vía aérea que es la estenosis con una incidencia estimada en la literatura entre un 1.6% y un 32% ^(326-329, 413, 414) no se presenta en nuestra serie, quizás debido a que es una complicación que se presenta más tardíamente, como se refleja en otros estudios, incluido uno, con esta serie de pacientes donde se incluyen 2 estenosis que son posteriores al mes ⁽⁹⁶⁾. Tampoco se presentó ningún caso de fístula bronquial ni de broncomalacia en el mes postrasplante, que son complicaciones infrecuentes ^(326, 415).

Las complicaciones pleurales tienen una incidencia variable en la escasa literatura sobre ellas, se calcula que entre el 22% y el 34% ^(318, 319). Los datos de la literatura no coinciden en todos los aspectos con los nuestros, siendo la incidencia de hemotórax algo superior pero prácticamente similar y la de neumotórax inferior a la de nuestra muestra ^(318, 319) esto puede deberse a que en nuestro estudio se aplicaron criterios muy rigurosos respecto al diagnóstico de neumotórax, evidenciándose éste en ocasiones en la TAC no siendo visibles en la radiografía de tórax. En su gran mayoría se resolvieron de forma espontánea o con colocación de drenaje. En lo que se refiere al hemotórax la evolución no fue tan favorable, atribuyéndose en 1 caso el fallecimiento del paciente debido a esta complicación.

La incidencia descrita de disfunción del nervio frénico en postoperados de trasplante pulmonar está entre un 2,2 y un 9,3% ^(336, 337, 416). La de nuestra serie es de 3,1%, sin embargo puede que la disfunción del nervio frénico se infradiagnostique en la actualidad ya que existen algunas series donde esta complicación llega hasta el 30% ⁽⁴¹⁷⁾. El mecanismo por el que se produce es la lesión del nervio durante la cirugía y hasta el momento no se han identificado factores de riesgo.

En un caso se presenta una parálisis de la cuerda vocal, esto, aunque con escasos datos, no es tan extraño como se supone, en un estudio de Atkins y cols ⁽³³⁸⁾ del

“Departamento de Cirugía de la Universidad de Duke” se encontraron hasta un 14,5% de postrasplantados de pulmón en los que apareció una paresia de la cuerda vocal.

La infección del lecho quirúrgico en nuestra serie es baja (3,1%); la comparación con otras series es dificultosa ya que no todas utilizan las definiciones de la CDC, y en algunas de estas series la infección se diagnostica más allá del primer mes postoperatorio, por este motivo hay una gran variación en la incidencia de esta complicación en la literatura desde un 0,9% hasta un 28,5% ^(306, 416, 418).

No se presenta ningún episodio de TVP en este estudio, en las series descritas en la literatura la incidencia de tromboembolismo venoso, que incluye trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar, varía entre un 8,6% a un 27% ^(259, 260, 419, 420). Recordemos que el seguimiento de nuestros pacientes fue de un mes lo que limita la comparación, y en otros estudios es más prolongado, sin embargo es de mencionar el inicio temprano de profilaxis de trombosis venosa en los protocolos del trasplante pulmonar y que la mediana de estancia en UCI/UCP fue de 10 días con lo que los pacientes comenzaban la rehabilitación y la deambulación en su gran mayoría antes de cumplir el mes postoperatorio, lo que disminuye todavía más la posibilidad de sufrir esta complicación.

La dehiscencia de la herida quirúrgica se presenta en un 9,4%, ésta parece ser una incidencia dentro del rango descrito en otras series donde se reportan entre el 1,5% y el 10,8%. Estos pacientes tuvieron una evolución favorable, sin ningún tipo de repercusión en lo que se refiere a la mortalidad al mes, confirmando lo descrito en otros estudios ^(416, 421).

Aunque nosotros no analizamos la repercusión de la aparición de complicaciones quirúrgicas en la mortalidad, existen resultados a favor y en contra en la literatura ^(330, 331, 416).

En lo que se refiere a las complicaciones médicas, un elevado porcentaje de receptores (78,1%) sufrieron alguna o varias de estas. Como hemos mencionado previamente, las diferentes formas de categorización en los diferentes estudios dificulta la comparación con éstos, por lo que la realizaremos valorando de manera independiente cada complicación.

En lo que se refiere a la insuficiencia renal en los diferentes estudios consultados se define de diversas formas, por lo que la comparación de las incidencias resulta dificultosa, pudiendo infra o supraestimar la incidencia de esta grave complicación, en nuestro estudio la insuficiencia renal se presenta en un 18,8% de los receptores lo que coincide con los datos de la ISHLT. Según los diferentes estudios los porcentajes de fracaso renal en el mes postrasplante varían de unos a otros; por ejemplo en el estudio de Gonzales Castro et al ⁽²⁶²⁾ más de la mitad de los receptores a los 30 días presentan algún grado de disfunción renal, esto se confirma con otros estudios como el de Rocha et al ⁽⁴²²⁾. En varios estudios la presencia de disfunción renal prolongó la necesidad de VM, la estancia en UCI y un aumento de mortalidad precoz tanto al mes como a los tres meses ^(228, 262, 422, 423). En el estudio de Marcos et al ⁽⁴²²⁾, con una definición de insuficiencia renal similar a la nuestra, la incidencia global de ésta es del 21,8%, sin diferencias significativas entre los grupos de DA (26,3%) y DME (20,7%). El uso de técnicas de depuración extrarrenal se comporta como un importante predictor de mortalidad precoz en algunos estudios ⁽⁴²¹⁾; aunque en nuestro estudio no se analizan las técnicas de depuración extrarrenal como factor de riesgo de la mortalidad al mes, si se observa que 2 de los 3 receptores que precisaron esta técnica fallecieron antes del mes. El porcentaje de receptores que recibe esta técnica en nuestra serie es similar al descrito en otros estudios ^(262, 391, 422).

Con una incidencia del 18,8% se presentan las complicaciones metabólicas en nuestra muestra; éstas, según la literatura, presentan una elevada incidencia en el primer año, que aumenta a medida que pasa el tiempo; como ejemplo, tenemos que la hipertensión se ve en un 51,9% de los pacientes sometidos a trasplante de pulmón pasado un año y en un 85,6% a los cinco años, la dislipemia en un 20,5% y un 52,2%, y la DM en un 24,3% y 33,5% respectivamente ^(54, 261). Sin embargo como estas complicaciones son secundarias al uso crónico de fármacos relacionados con la inmunosupresión y se desarrollan a lo largo del tiempo no hemos hallado estudios de estas complicaciones en el mes postoperatorio al trasplante.

Las complicaciones digestivas precoces, desarrolladas en menos de 30 días, se presentan con una frecuencia variable en la literatura tanto en DA como en DME, entre un 12,5% y un 32% ^(96, 261, 267, 268), nuestra serie presenta una frecuencia intermedia respecto a las reflejadas (18,8%). Existen otras series donde las complicaciones abdominales se presentan en un porcentaje mayor, sin embargo esto probablemente se debe a que se utilizaba un refuerzo del omento en estos trasplantes lo que

implicaba un procedimiento abdominal durante el trasplante ^(424, 425). En las diferentes series la complicación más frecuente varía siendo en unas el sangrado digestivo, en otras el íleo, etc.

Si nos fijamos en las complicaciones neurológicas podemos observar como se presentan en un porcentaje elevado de receptores (43,8%), esto no coincide con otras series, ya que aunque se presentan en un número elevado, no llegan al 40% ^(264, 423, 426). En alguno de los estudios el análisis porcentual de estas complicaciones se realiza de manera indirecta, con los datos reflejados en éstos, que no tienen en cuenta todas las complicaciones neurológicas que nosotros incluimos en el nuestro, lo que limita la validez de estos porcentajes a la hora de compararlos ^(264, 426). Sin embargo en estudios específicos del postoperatorio precoz, como el de Mayo et al ⁽⁴²³⁾ y el de Marcos et al ⁽²²⁸⁾ las complicaciones neurológicas directamente estimadas son menores a las nuestras. En el de Mayo et al son el 26,1% y en el estudio de Marcos et al se subdividen las complicaciones en neurológicas leves (13,9%), graves (6,9%) y neuromusculares (10,9%) sin encontrar diferencias entre DA y DME. Cuando se analizan por causa específica, la causa más frecuente es la alteración del nivel de consciencia.

Las arritmias en el postoperatorio del trasplante de pulmón están bien descritas, sobre todo el Flutter y la FA, con una frecuencia de presentación entre un 23% y un 47% ^(184, 257, 258, 423), lo que corresponde con cifras similares a las de nuestro estudio. Ya en el año 2004 Nielsen et al describen los factores de riesgo asociados con la aparición de FA o flutter auricular, entre los que se incluyen edad superior o igual a 50 años, cardiopatía isquémica previa, FPI como causa del trasplante y aumento del tamaño de la aurícula izquierda en la ecocardiografía. En este mismo estudio se relaciona la aparición de esta arritmia con un aumento de mortalidad hospitalaria, de la necesidad de traqueostomía y la duración en la hospitalización ⁽²⁵⁸⁾.

En lo que se refiere a las discracias hematológicas, en nuestro estudio sólo medimos la aparición de leucopenia. Las citopenias son las complicaciones más frecuentes hematológicas tras un trasplante de órgano sólido, incluido el pulmón; el mecanismo más frecuente suele ser la afectación de la médula ósea secundaria a la inmunosupresión ⁽²⁶¹⁾.

17.1.4.2.b- Disfunción primaria del injerto.

La ISHLT publica las conclusiones de la conferencia de consenso sobre la DPI en el año 2005, esto se realiza en un intento de unificar las definiciones y categorías de esta entidad ⁽²⁸²⁾. La ausencia de una definición única del cuadro de la DPI provoca que las incidencias sean variables y que el análisis de los factores de riesgo sea dificultoso en estudios previos a esa fecha. Como hemos mencionado, la incidencia de la DPI es variable con cifras que varían entre el 10% y el 81% en series que incluyen receptores de donantes en muerte encefálica y otras que combinan éstos con donantes en asistolia incontrolados ^(223, 224, 228, 243, 283-293, 391, 427). Este amplio rango de incidencia de la DPI se justifica en función de lo estrictos que sean los estudios en cuanto a la aplicación de los criterios diagnósticos. Por otra parte, la expresión de los resultados es diversa en los estudios, tomando diferentes momentos de medida y agrupando los diferentes grados de la DPI para conseguir mayor potencia estadística en los estudios y resaltar la relevancia de los grados 2 y 3.

En lo que se refiere a la incidencia de la lesión de isquemia reperfusión en los estudios con donantes en asistolia varían entre estudios en los que no se reportan casos de la DPI hasta incidencias del 80% ^(96, 170, 179, 184-186, 194, 228). Estos resultados son difícilmente interpretables en algunos estudios ya que en ocasiones se expresan datos parciales o se agrupan diferentes grados de DPI.

En nuestro estudio la incidencia de DPI se sitúa en el 59,4%, estando en el rango de las series descritas para donantes en muerte encefálica y donantes en asistolia controlados e incontrolados.

El número de pacientes aumenta a medida que aumentan los grados de la DPI desde el grado 1 al 3 en nuestra serie, siendo el grado 1 n=4, el 2 n=6, el 3 n=9; el grado 0 (ausencia de DPI) presenta n=13. Esto es similar a otros estudios descritos como el de Marcos et al ⁽²²⁸⁾, donde se presenta una distribución parecida a la nuestra por grados de la DPI. Sin embargo cuando se analiza por separado los donantes en asistolia (68,4%) y los donantes en muerte encefálica (42,7%) se observa que el aumento de porcentaje de la DPI en los donantes en asistolia es sobre todo a expensas de la DPI grado 2. En el análisis de los factores de riesgo para la aparición de la DPI la donación en asistolia presenta una incidencia mayor de DPI grado 2-3 con tendencia a la

significación estadística (RR 3,24 IC 0,98-10,73 p=0,054) frente al donante en muerte encefálica.

La mediana de días de ventilación mecánica en los receptores con DPI es superior a la del análisis global de receptores en nuestro estudio; en otros trabajos en los que se analiza la presencia de esta complicación se evidencia que aumenta de forma significativa el tiempo de ventilación mecánica ^(223, 283-287, 293, 428). En el estudio de Marcos et al ⁽²²⁸⁾ y el de Christie et al ⁽²⁸⁴⁾ se analizan los días sin ventilación mecánica tras una desconexión exitosa en los primeros 30 o 60 días del postoperatorio, en ellos se encuentra que los pacientes con DPI presentan un descenso de los días respecto a los que no la presentan, confirmando este dato lo anteriormente mencionado. Cuando se comparan en el estudio de Marcos et al los DSVM entre los donantes tras la muerte cardíaca y los donantes en muerte encefálica con DPI grado 2-3, lo que ellos definen como DPI clínicamente significativa, se observa un perfil a favor de los donantes en asistolia, mostrando éstos unos valores significativamente superiores en los días sin ventilación mecánica, esto se justifica según los autores por el hecho de que el porcentaje de receptores con DPI grado 2 que tiene un mejor perfil evolutivo que el grado 3, es superior en el grupo de donación en asistolia que en el de muerte encefálica. En este estudio los autores concluyen que el comportamiento clínico de la Disfunción Primaria del Injerto en donantes tras la muerte cardíaca incontrolados es, sino ligeramente más favorable, al menos similar al de los receptores de muerte encefálica.

Por último mencionar que, como se menciona en los datos de la ISHLT, en diversos estudios la DPI se comporta como un factor de riesgo para la mortalidad precoz y tardía en el trasplante pulmonar ^(223, 228, 287, 295, 391, 427, 429, 430). Aunque nosotros no hemos analizado esta relación si podemos observar que los 3 pacientes que fallecieron durante el mes postrasplante presentaron DPI, cada uno con un grado diferente.

17.1.4.2.c- Rechazo.

Es una complicación muy frecuente en el postoperatorio inicial del trasplante de pulmón ⁽²⁷¹⁻²⁷⁴⁾. Sólo un 24% de los trasplantes de pulmón no presentan evidencia histológica de rechazo agudo en el primer año de trasplante ⁽⁶⁹⁾ y según el registro de la ISHLT alrededor del 50% de los trasplantes reciben tratamiento para el rechazo agudo durante el primer año ^(54, 273). Muchos pacientes presentan episodios de rechazo

agudo durante las 3 primeras semanas, siendo el periodo de más riesgo los 100 primeros días tras la realización del trasplante ⁽²⁷⁴⁾.

Las incidencias de rechazo agudo en el primer mes postrasplante se sitúan entre un 8,7% y un 41,6% ^(224, 228, 320, 391, 423, 431), en nuestra serie se presenta en un 37,5% lo que está dentro de estas cifras. Esta elevada frecuencia posiblemente se deba a la arquitectura altamente vascular y a la amplia red linfática del pulmón, unido a la continua exposición a patógenos e irritantes externos ^(433, 434).

En lo que se refiere a los estudios realizados con donantes en asistolia son trabajos que presentan un número pequeño de casos y periodos de tiempo diferentes, éstos, arrojan cifras variables de incidencia de rechazo precoz, desde ningún caso reportado hasta una incidencia del 50% ^(37, 96, 170, 179, 186, 194, 228). La ausencia de rechazo en algunos estudios puede ser debido al escaso número de pacientes que incluyen éstos. En dos estudios que comparan la presencia de rechazo agudo entre donantes a corazón parado y en muerte encefálica no se han encontrado diferencias en la incidencia de rechazo agudo ^(194, 228).

La prueba diagnóstica con mayor validez es la biopsia pulmonar realizada por fibrobroncoscopia (tomando un mínimo de 5-6 muestras) ^(272, 276, 434). En nuestro estudio un 58,3% de los episodios de rechazo se confirman a través de biopsia transbronquial, siendo diagnosticado clínicamente en las otras ocasiones y recibiendo tratamiento con “bolus de esteroides”. En diversos estudios se encuentran entre un 22% y un 39% de pacientes asintomáticos que presentan algún grado de rechazo agudo ^(435, 436).

Numerosos estudios muestran que los episodios de rechazo se asocian a una mayor incidencia de BOS ^(278-280, 312). Especialmente si estos rechazos son repetidos y tardíos ^(272, 279).

Como en cualquier otro órgano sólido, el tratamiento inmunodepresor en el trasplante pulmonar debe cumplir el objetivo de evitar la reacción de rechazo tanto agudo como crónico. Se han definido dos periodos consecutivos en el tratamiento inmunodepresor tras un trasplante de órgano sólido. El primero, o de inducción, se sitúa en el postoperatorio inmediato y se considera de máximo riesgo de rechazo agudo. El segundo periodo, o de mantenimiento, sigue al anterior, y en él el riesgo de rechazo

agudo es menor ⁽⁴⁸⁾. El tratamiento del rechazo agudo consiste en incrementar la inmunosupresión, hay consenso en que se debe aplicar el tratamiento en grados A2 y superiores; existe un debate sobre el tratamiento en el grado A1 y en los grados B aislados, sin embargo la tendencia actual es hacia el tratamiento ya que estos son factores de riesgo para el desarrollo de BOS ^(313, 434).

En nuestra serie no se encuentra ningún caso de rechazo hiperagudo. Este cuadro puede ser descartado si el test preoperatorio en el receptor para anticuerpos HLA es negativo, la causa es la presencia de anticuerpos preformados contra el HLA o contra antígenos sanguíneos ABO. En aquellos casos en los que suscita dudas se realiza una biopsia transbronquial con análisis del factor C4d, descartándose el diagnóstico de rechazo hiperhumoral si la prueba es negativa ^(228, 437).

En los estudios en los que se valora la influencia del rechazo agudo en la mortalidad precoz ^(228, 391), se encuentra un resultado paradójico; el rechazo se muestra como un factor protector ante la mortalidad; este fenómeno no es cierto y es fácilmente explicable considerando que los pacientes que sobreviven tienen mayor probabilidad de sufrir rechazo agudo que aquellos que fallecen; teniendo menos probabilidad de desarrollo estos últimos por falta de tiempo para presentar esta complicación.

17.1.4.2.d- Neumonía, colonización y aislamientos microbiológicos.

La patología infecciosa es una causa importante de morbimortalidad ^(274, 308) en el trasplante de pulmón, según el registro de la ISHLT, se puede atribuir un 20% de la mortalidad a las infecciones no relacionadas con el citomegalovirus en el primer mes postrasplante y un 35,4% de éstas entre este periodo y un año ⁽⁵⁴⁾. A las infecciones relacionadas con el CMV se le atribuyen un 3% de las muertes en este mismo periodo.

En lo que se refiere a las complicaciones infecciosas detectadas en el receptor previamente al trasplante, como hemos mencionado un tercio de estos estaba con tratamiento antibiótico previo. Si nos fijamos en los aislamientos realizados en este periodo de tiempo (54,5%), podemos observar como los gérmenes Gram negativos predominan frente a cualquier otro tipo, siendo importante el porcentaje de aislamientos fúngicos en estas muestras. Esto coincide con los datos hallados en la literatura ^(306, 316, 438). La duración de la profilaxis bacteriana viene determinada por los

resultados de los cultivos de donante y receptor. Si son negativos se suspende a las 72 horas. Si los cultivos son positivos se mantiene durante 15 días ^(438, 439).

En nuestra serie un 31,3% de receptores desarrollaron neumonía en el postoperatorio precoz, solo 1 de ellos presentó 2 episodios de neumonía. La infección bacteriana es la complicación más frecuente de un receptor de trasplante de pulmón ^(274, 306-308, 438, 439, 440). La frecuencia es difícil de conocer, ya que las series son antiguas y se remontan al inicio de los programas de trasplante. Los pacientes tienen más de un episodio de infección (0,8-1,2 episodios por paciente; 1,5-2,5 episodios por paciente infectado), y la más frecuente es la respiratoria ⁽³⁰⁸⁾. La extubación temprana y la profilaxis antibiótica con un antibiótico adecuado a los gérmenes más frecuentes aislados en las unidades de reanimación o una asociación de antibióticos sensibles a los gérmenes conocidos de donante o receptor suele ser la forma habitual de proteger al paciente trasplantado en los primeros días del postoperatorio, mientras llegan los primeros cultivos recogidos en el acto quirúrgico ^(308, 438, 439). Si observamos los datos que arrojan otros estudios respecto al porcentaje de pacientes que presentan una neumonía en el mes postoperatorio o durante su estancia hospitalaria, podemos ver como nuestra serie se encuentra dentro de los límites que se reflejan en la literatura, tanto en receptores de donantes en muerte encefálica como en donantes en asistolia ^(96, 184, 186, 228, 306, 307).

Un estudio reciente basado en los receptores incluidos en RESITRA (Spanish Research Network of Transplant) ⁽⁴³⁸⁾ que recoge 85 episodios de neumonía en 236 trasplantes, observa una incidencia de 72 episodios/100 trasplantes/año y de 17 episodios/100 trasplantes en el primer mes. Si nos fijamos en la incidencia acumulada de los episodios de neumonía en el primer mes, ésta es inferior a la nuestra, 16,9% frente 34,4%, sin embargo, esto no se confirma en el estudio de Frauke et al ⁽³⁰⁶⁾, en receptores de trasplante de pulmón, y corazón y pulmón, donde se estiman cifras, de episodios de neumonía, cercanas a las nuestras (28,4%) durante la estancia hospitalaria.

Los agentes etiológicos más frecuentes en el estudio de Aguilar et al ⁽⁴³⁸⁾, son *Pseudomonas aeruginosa* (24,6%), *Acinetobacter baumannii* (14%) y *Staphylococcus aureus* multirresistente (14%); debemos destacar que la neumonía bacteriana es más frecuente que la fúngica y estas dos más que la vírica. La ausencia de neumonía por *Legionella* probablemente está en relación con las profilaxis con cotrimoxazol.

Valentine et al ⁽⁴⁴⁰⁾ encuentran igualmente que *Pseudomonas aeruginosa* es el germen más frecuentemente aislado en infecciones respiratorias (neumonía y traqueobronquitis), constituyendo en su serie más del 50% de los casos. Los datos de éstos y otros estudios coinciden con los nuestros donde los Gram negativos son los gérmenes más frecuentemente aislados en las infecciones respiratorias y la *Pseudomonas* es el germen más frecuente entre éstos ^(307, 438, 440).

El aislamiento de bacterias en muestras respiratorias de pacientes con trasplante de pulmón es habitual no sólo en pacientes con patología séptica de base, sino en pacientes en los que no se obtienen aislamientos bacterianos en el período pretrasplante. En estos pacientes, el estado de inmunosupresión obliga a una política antibacteriana agresiva frente a estos microorganismos ^(48, 308, 439); el tratamiento de las infecciones respiratorias precoces (primeros 3 meses o hasta que la anastomosis esté completamente curada) difiere de otro tipo de pacientes. Estas recomendaciones no se basan sólo en datos científicos, sino también en la experiencia en el cuidado de estos pacientes ^(308, 438). En nuestro estudio existe un elevado número de pacientes que presenta colonización o traqueobronquitis, sin embargo en la literatura no hallamos más que unos pocos estudios que se refieran a estas entidades por separado con datos dispares, que son difícilmente interpretables o comparables con los nuestros. Lo que si queda claro en la literatura es que los gérmenes más frecuentemente aislados en cultivos respiratorios tras un trasplante de pulmón son los Gram negativos, sin embargo también es de destacar que la colonización fúngica por diferentes especies de *Candida* y *Aspergillus* es frecuente ^(308, 309). La profilaxis con aerosoles de anfotericina posiblemente asociada a fluconazol o itraconazol, se ha demostrado muy eficaz para evitar el desarrollo de estas infecciones en pacientes con correcta evolución de su trasplante ^(309, 316).

17.1.4.2.e- Datos funcionales.

Los datos funcionales de nuestros receptores son comparables con otras series en lo que se refiere a los datos gasométricos y espirométricos tanto previos como posteriores al trasplante ^(194, 262, 400, 432, 441). Lo que muestra la indicación correcta de estos pacientes para ser sometidos al trasplante pulmonar y que estos pulmones parecen comportarse al menos de manera similar que los de donantes en muerte encefálica o tras la muerte cardiaca controlados.

17.1.4.2.f- Tiempos de estancia.

Si analizamos los tiempos de estancia hospitalaria y de UCI o UCP, nuestros datos son similares a los de otras series con donantes en asistolia y de muerte encefálica ^(96, 179, 186, 194, 223, 228, 307, 391, 423, 442). Recientemente se ha comunicado por el grupo de Puerta de Hierro en un análisis comparativo de donantes tras la muerte cardiaca incontrolados y donantes en muerte encefálica no hallarse diferencias significativas entre los tiempos de ingreso en UCP y el de hospitalización entre ambos grupos ⁽²²⁸⁾.

17.1.4.2.g- Tiempo de ventilación mecánica.

En lo que se refiere al tiempo de ventilación mecánica nuestra muestra presenta tiempos más elevados hasta la liberación completa de la VM que en otras ^(37, 96, 179, 186, 391, 431) sin embargo, esto puede ser debido a que en esta variable se incluyen aquellos pacientes que requirieron VM no invasiva post extubación, considerando estos días dentro de la VM y que los días de VM se analizaron por paciente; es decir, en los receptores que reingresaron se suman los tiempos de ventilación mecánica. A favor de esta hipótesis está, que el tiempo de intubación coincide con otras series publicadas, sin embargo en contra va una alta tasa de DPI que presentan nuestros pacientes y que en diversos estudios es un factor que aumenta el tiempo de ventilación mecánica; esto no parece confirmarse según el estudio de Marcos et al ⁽²²⁸⁾ del Hospital Puerta de Hierro, encontrando incluso un perfil más favorable en lo que se refiere a VM en los receptores de donantes en asistolia que en los de muerte encefálica. Esto se confirma en otros estudios sobre donantes controlados ⁽¹⁹⁴⁾.

17.1.4.2.h- Mortalidad al mes.

La mortalidad al mes del trasplante de pulmón se sitúa en nuestro estudio en un 9,4%, si no tenemos en cuenta el receptor que fallece en el periodo perioperatorio; contabilizando este receptor asciende hasta un 12,1%, lo que coincide con otros estudios en donantes a corazón parado controlados, incontrolados y donantes en muerte encefálica que cifran esta mortalidad entre ningún caso de fallecimiento en el primer mes y un 20% (tabla 133). Otros estudios toman diferentes referencias

temporales respecto a la mortalidad, como la mortalidad en UCI/UCP o la mortalidad hospitalaria ^(228, 223, 283, 284, 286, 288, 320), presentando cifras similares.

Una de las limitaciones de la observación de frecuencias en los diferentes estudios, es que éstos incluyen diversos tipos de trasplante, diferentes motivos por los que se trasplantan, diferentes tipos de donantes, etc. Esto limita las conclusiones que podamos sacar de nuestro estudio, sin embargo podemos observar como los rangos de frecuencias que presentan los diferentes estudios son similares en lo que se refiere a series con donantes en muerte encefálica o a las que incluyen dos tipos de donantes; sin embargo los donantes controlados, aunque con estudios con un número de pacientes muy inferior, presentan tasas de mortalidad a los 30 días inferiores a las de donantes en muerte encefálica y donantes tras la muerte cardiaca incontrolados, probablemente esto se debe al pequeño número de pacientes que incluyen los estudios con controlados, sin embargo creemos que es muy prematuro aventurar conclusiones con estos datos.

Tabla 133: Estudios sobre mortalidad al mes postoperatorio.

Tipo de donante.	Autor y referencia.	Mortalidad en los 30 primeros días.	Número de receptores.
DME	Kreiss ⁽³⁹⁶⁾	18 %	208
DME	Christie ⁽²⁸⁴⁾	15,5 %	255
DME	Fisher ⁽²⁸⁷⁾	14,1 %	320
DME	Miñambres ⁽⁴²¹⁾	10,7 %	92
DME	Chatila ⁽²²⁴⁾	19 %	80
DME	Christie ⁽⁴²⁷⁾	9,7%	5262
DME y DAIC	Naranjo ⁽³⁹¹⁾	18,4%	183 (180/3)
DME y DAIC	Marcos ⁽²²⁸⁾	13,9%	101 (82/19)
DME	Marcos ⁽²²⁸⁾	13,4%	82
DAIC	Marcos ⁽²²⁸⁾	15,8%	19
DAC	Haj-Yahia ⁽¹⁷⁰⁾	0%	5
DAC	Van Raemdonck ⁽¹⁹⁶⁾	0%	5
DAC	Love ⁽¹⁸⁵⁾	20%	5
DAC	Snell ⁽¹⁷⁹⁾	0%	8
DAC	Mason ⁽¹⁸⁴⁾	0%	4
DAC	De Vleeschauwer ⁽¹⁹⁴⁾	0%	5
DAC	Cypel ⁽¹⁸⁶⁾	0%	10

DME: donante de muerte encefálica; DAIC: donante asistolia incontrolado; DAC: donante asistolia controlados.

17.1.4.2.i- Supervivencia.

Según los datos de la ISHLT las tasas de supervivencia globales (figura 52) son 82,8% a los 6 meses, 79,3% al año y 70,7% a los 2 años; estos datos son levemente superiores a los nuestros, estando las cifras de nuestros receptores de donantes en asistolia incontrolados en rangos aceptables de supervivencia, lo que va a favor de la utilización de estos donantes para aumentar el pool de donantes pulmonares en España. El análisis más allá de los 2 años no se realiza ya que la mediana de seguimiento es 22,8 meses.

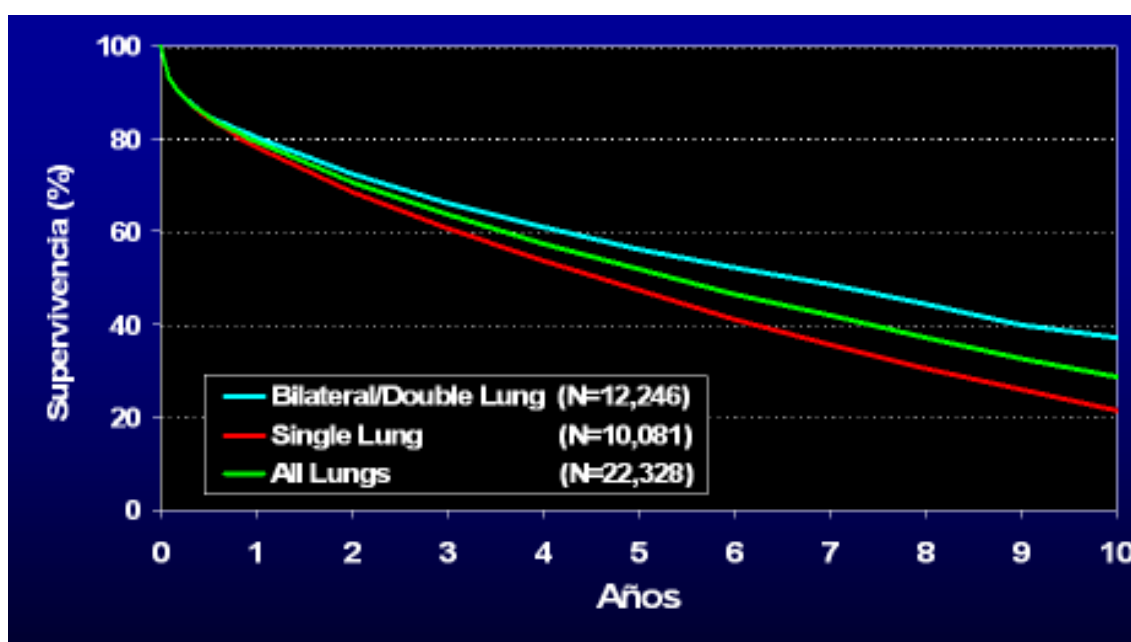


Figura 52: Supervivencia Trasplante pulmonar. (1994-2007) (Fuente ISHLT).

17.2- DISCUSIÓN SOBRE ESTADÍSTICA COMPARATIVA:

Como hemos hecho en el apartado anterior y para una mejor comprensión dividiremos los resultados del análisis comparativo, siguiendo la línea de los resultados.

17.2.1- Complicaciones quirúrgicas y médicas.

Aunque existen en la literatura diversos trabajos que intentan encontrar factores asociados a la aparición de complicaciones en el postoperatorio, todos ellos se centran

en encontrarlos para complicaciones en concreto o grupos pequeños de complicaciones (neurológicas, insuficiencia renal, complicaciones de la vía aérea, etc), no hemos hallado ningún trabajo que agrupe las complicaciones de la misma manera que en el nuestro lo que dificulta la comparación.

17.2.1.a- Complicaciones quirúrgicas.

En lo que se refiere a las complicaciones quirúrgicas sólo el tiempo de isquemia fría prolongado se asoció a una mayor aparición de complicaciones, aunque este resultado no se confirmó en el análisis multivariante. Esto coincide con el estudio de Ferrer et al ⁽³¹⁸⁾ en el que el tiempo de isquemia fría presenta una asociación con el aumento de complicaciones pleurales, sin embargo, al igual que en el nuestro, esta asociación pierde significación con el análisis multivariante. Estos resultados no se confirman en otros estudios que analizan los tiempos de isquemia y la aparición de diferentes complicaciones quirúrgicas, aunque existe controversia respecto a este aspecto ^(326, 327, 330, 332, 443). Quizás, hay que esperar a que el número de receptores de donación en asistolia aumente, y de esa manera conseguir mayor potencia estadística para encontrar, o no, asociaciones o corroborarlas. Recordemos que la mayoría de los estudios se realizan con donantes en muerte encefálica que presentan tiempos de isquemia inferiores a los de donantes en asistolia incontrolados, por las características intrínsecas del proceso de donación. El efecto de la isquemia caliente, sobre la anastomosis bronquial y sus complicaciones, es poco evaluado en la literatura, aunque en las ocasiones en las que se realizan presentan resultados contradictorios ^(444, 445).

Ni las características gasométricas previas en el proceso de donación, ni las características del donante y del receptor, ni el tipo de trasplante pulmonar se presentaron como factores asociados a la aparición de este evento. Si es de mencionar que la edad del receptor y la presencia de hipertensión pulmonar en éste, presentan una tendencia a la asociación, sin embargo no del modo esperable, ya que la mayor edad del receptor y la presencia de hipertensión pulmonar tienen una tendencia a ser factores protectores. Esto va en contra de lo que se supondría, ya que en otros estudios, aunque no se analiza la presencia de hipertensión pulmonar, si se analiza la utilización de CEC que está íntimamente relacionada con la hipertensión pulmonar previa al trasplante y a su vez, la CEC se presenta como un factor para el desarrollo de complicaciones de la vía aérea en algún estudio, aunque no se confirma

en la mayoría ^(318, 326, 327, 330, 332, 443). Respecto a la edad, en ninguno de los estudios que hallamos influye en el desarrollo de estas complicaciones ^(318, 326, 327, 330, 332, 443).

En el estudio de Moreno et al la realización de trasplante bipulmonar se presenta como factor de riesgo para el desarrollo de complicaciones de la vía aérea, sin embargo esto no ocurre ni en nuestro estudio ni en otros analizados ^(318, 327, 332, 443).

17.2.1.b- Complicaciones médicas.

Cuando se analizan los factores que pueden influir en la aparición de la variable complicación médica, encontramos que ninguno de los tiempos relacionados con el proceso de donación parece influir en ésta ⁽⁴⁴⁶⁾. Esto coincide con el estudio de González Castro et al ⁽²⁶²⁾ donde la disfunción renal y los tiempos de isquemia no presentan una relación.

Si nos fijamos en los datos gasométricos del donante no encontramos una asociación entre éstos y la aparición de complicaciones médicas. En lo que se refiere a los factores asociados de donantes, solo la HTA en el donante se presenta como un factor protector en el análisis univariado. Debemos recordar que el análisis multivariado no se realiza en estas variables debido al escaso número de pacientes y al escaso número de factores analizados que presentan asociación en el análisis univariado. Sin embargo no tenemos una explicación plausible para esta tendencia pudiendo ser simplemente una asociación espuria.

En lo que se refiere a los datos de los receptores, sólo el grupo sanguíneo de éstos presenta una asociación con las complicaciones médicas, aunque este hallazgo, debido al escaso número de pacientes que presenta nuestra muestra es difícil de valorar, necesitando estudios posteriores; en diferentes patologías se describe la asociación de éstas con los grupos sanguíneos como factor de riesgo, esto está en discusión, existiendo una relación fisiopatológica en algunos casos y en otros no quedando claro ésta ⁽⁴⁴⁷⁻⁴⁵²⁾.

Otros factores, como la edad del receptor que en el estudio de Mateen et al ⁽²⁶³⁾ se presenta como un factor de riesgo para el desarrollo de complicaciones neurológicas no se confirma en el nuestro.

Los objetivos de este estudio no buscan identificar factores de riesgo tanto para las complicaciones quirúrgicas ni médicas específicas, sino para las variables globales (complicación médica y complicación quirúrgica), esto nos lleva a plantearnos que en futuros estudios de donantes en asistolia debería realizarse esta labor, con el fin de evaluar si alguna de estas complicaciones se asocia de manera específica con la donación en asistolia. En el estudio realizado por Marcos et al se comparan las incidencias de disfunción hepática, complicaciones neurológicas, insuficiencia renal, sangrado grave y necesidad de reintervención entre donantes a corazón parado incontrolados y muerte encefálica sin observarse diferencias estadísticamente significativas entre éstos ⁽²²⁸⁾.

17.2.2- Disfunción Primaria del Injerto.

En nuestro estudio la incidencia de DPI es similar a la de otros estudios con donantes en asistolia controlados e incontrolados como en muerte encefálica.

Existen múltiples estudios sobre los posibles factores de riesgo implicados en el desarrollo de esta patología, tanto del donante, como del receptor, como del propio proceso de donación e implante ^(115, 223, 224, 228, 283-287, 245, 296, 394, 428, 453-455).

Si nos fijamos en nuestra serie los tiempos relacionados con el proceso de donación no parecen influir en el desarrollo de la DPI, esto, aunque está en desacuerdo con lo que se describe, clásicamente, en muchos estudios que relacionan los tiempos de isquemia prolongados con la aparición de la DPI ^(223, 224, 243, 296), coincide con otros en los que no es así ^(245, 285, 287, 290, 453, 454). Probablemente la falta de relación entre tiempos de isquemia y la aparición de esta complicación está en relación con la mejoría de las técnicas de preservación pulmonar que permiten tiempos más prolongados, con resultados metabólicos, funcionales y estructurales similares ⁽⁴⁵⁶⁻⁴⁶⁴⁾. Tanto la ventilación como el enfriamiento tóxico son aspectos fundamentales para la preservación pulmonar en el donante en asistolia ^(193, 391, 445, 464, 465), ya que en éstos, la isquemia caliente y la preservación in situ son periodos de isquemia añadidos al órgano, respecto a los pulmones de donantes en muerte encefálica, hasta realizar la preservación estándar.

Los datos gasométricos de la validación pulmonar no parecen influir en la aparición de disfunción primaria del injerto en nuestro análisis, esto parece coincidir con otros estudios donde la distribución gasométrica es similar en los donantes de receptores de trasplante de pulmón en los que se presenta esta complicación y en los que no ^(243, 287, 290, 454).

En lo que se refiere a los factores analizados del donante ninguno de éstos presenta una relación con el desarrollo de la DPI. En la literatura se describen diversos factores de riesgo relacionados con el donante, sin embargo todos estos estudios se han realizado en donantes en muerte encefálica y no en donantes en asistolia (controlados o incontrolados) ⁽²⁹⁶⁾. Como factores de riesgo en diferentes series están la edad del donante ^(115, 454, 428), así como ésta y su combinación con tiempos de isquemia prolongados ⁽⁴⁶⁶⁾, y el sexo femenino ⁽⁴⁵⁴⁾. Estos datos no se confirman en nuestro estudio, esto puede ser debido a que en nuestra serie solo hay una mujer entre los 32 receptores lo que hace muy difícil hallar diferencias; respecto a la edad, esta relación no se confirma en nuestro y en otros estudios, al igual que el sexo del donante ^(224, 228, 290).

En nuestro estudio la causa fundamental de muerte es la muerte súbita, nosotros no encontramos diferencias en la causa de muerte de los donantes entre los receptores que sufren DPI y los que no, al igual que en otros estudios ^(454, 453) aunque existen algunos estudios donde puede haber una tendencia en los donantes que fallecen por TCE ⁽¹¹⁵⁾. Lo mismo ocurre con el hábito tabáquico, aunque esto tampoco está totalmente avalado ya que existen estudios a favor ⁽⁴²⁸⁾ y en contra ^(284, 296, 454).

Las características del receptor en nuestra serie no alcanzan niveles de significación con respecto a la DPI salvo la presencia de dislipemia; en los pacientes que sufren esta enfermedad previamente al trasplante se presenta una mayor incidencia de DPI. No hallamos en la literatura datos similares descritos. Sin embargo la asociación entre enfermedad aterosclerótica y las alteraciones funcionales pulmonares se presenta cada vez más en la literatura ^(467, 468) sin dar una clara explicación a está, barajándose diversas hipótesis como son el aumento de marcadores inflamatorios, la posible afectación nutricia del pulmón y mecanismos oxidativos de la membrana alveolocapilar ⁽⁴⁶⁷⁻⁴⁷⁰⁾. Aunque tenemos que tener en cuenta posibles factores de confusión en nuestra muestra que puedan llevarnos a conclusiones erróneas, por lo que en nuestra opinión hasta tener un mayor número de receptores con pulmones de donantes en asistolia incontrolados este hallazgo debe ser valorado con cautela. El resto de

características analizadas del receptor que no presentan asociación con la aparición del daño isquemia reperfusión tampoco lo hacen en la literatura ^(224, 286, 297, 454). La presencia de hipertensión pulmonar preoperatoria muestra datos contradictorios en los diferentes trabajos realizados, con estudios que no encuentran relación entre estas dos entidades ^(284, 286) y los que si ^(228, 428).

El tipo de trasplante no se relaciona con el desarrollo de DPI en nuestra muestra lo que coincide con la mayoría de la literatura ^(223, 224, 283, 285, 286, 454), aunque tenemos que mencionar que en algunos estudios se halla una relación en el análisis univariado que se pierde al aplicar un análisis multivariado ^(224, 285, 286, 454). Existiendo además, datos diversos entre los tipos de trasplante y su relación con la DPI siendo en ocasiones más frecuente la aparición de DPI en trasplantes unipulmonares ^(287, 471) que en bipulmonares y viceversa ⁽²²⁴⁾; incluso identificando el trasplante del pulmón izquierdo como factor predictor ⁽¹¹⁵⁾.

17.2.3- El rechazo agudo.

Si analizamos los factores relacionados con la aparición de rechazo en nuestra serie, el tiempo de preservación tópica presenta una tendencia a la significación, aunque este hecho no se confirma en el análisis multivariado. Existen en la literatura diversos estudios en donantes en muerte encefálica y donantes en asistolia que avalan la influencia de los tiempos de isquemia en el rechazo agudo en el riñón trasplantado ^(118, 472); sin embargo, en el caso del trasplante pulmonar esta relación no se confirma, ya que en diversos estudios los tiempos del proceso de donación y la presencia o no de rechazo agudo no parecen tener relación ^(101, 245, 434, 455, 473).

Si nos fijamos en los datos gasométricos del proceso de donación podemos observar como la PO2 en venas pulmonares del donante presenta una tendencia hacia la significación estadística, aportando un dato curioso, ya que aquellos pacientes que presentan rechazo tienen una mediana mayor de PO2 respecto a los que no lo presentan. Este hallazgo debe ser valorado con cautela, ya que no encontramos en la literatura científica ninguna mención similar, y estos datos deben ser sometidos a un análisis posterior multivariable, que como hemos comentado previamente no se realiza en estas variables debido al escaso número de donantes de nuestra serie. Sin embargo existen en la literatura diversos estudios experimentales que comentan el

posible efecto deletéreo de las fracciones inspiradas de oxígeno elevadas en la función pulmonar ⁽¹³²⁾.

En lo que se refiere al análisis de las características del donante, ninguna se relaciona con la aparición de rechazo en los receptores. Esto coincide con la literatura médica descrita, aunque en algún trabajo se encuentra una tendencia al aumento de la incidencia del rechazo a medida que aumenta la edad del donante ⁽²²⁸⁾. La incidencia de rechazo, en nuestro estudio, está dentro de los rangos que se reflejan en la literatura, y nuestros donantes presentan una edad superior a la media de los donantes pulmonares reflejada en los registros de la ISHLT ⁽⁵⁴⁾. Algunos hallazgos que se describen en la literatura parecen predecir un efecto beneficioso en los pulmones de donantes mayores, que vendría dado por una menor respuesta inmune, que generaría menos episodios de rechazo, aunque existen datos a favor y en contra de esta hipótesis ⁽¹⁰¹⁾.

El grupo sanguíneo del receptor es el único factor que presenta una tendencia a la asociación; el resto de las características del receptor previas al trasplante no presentaron ninguna. Una posible explicación se basa en la relación que las infecciones tanto virales como bacterianas tienen con el rechazo ⁽⁴⁷⁴⁻⁴⁷⁷⁾, y que algunos grupos sanguíneos se relacionan con una susceptibilidad a la infección ⁽⁴⁵²⁾. Sin embargo, esta asociación debe valorarse en futuros trabajos.

17.2.4- Colonización, Traqueobronquitis y Neumonía.

La literatura sobre las infecciones pulmonares en el trasplante de pulmón aborda fundamentalmente la neumonía ⁽³⁰⁶⁻³⁰⁸⁾; en nuestro estudio se desarrollan dos variables para su análisis: una variable llamada neumonía y otra llamada colonización/traqueobronquitis, esta última para facilitar el análisis estadístico de posibles factores asociados, aumentando la potencia del estudio y por la dificultad que a veces representa en estos pacientes, en la clínica diaria, diferenciar las traqueobronquitis y las colonizaciones ya que se instauran tratamientos antibióticos precoces y agresivos, lo que puede interrumpir la historia biológica de la infección ^(308, 438, 439).

El tiempo de asistolia presenta una asociación con el desarrollo de neumonía en el primer mes en el análisis univariado, y al ajustar por el resto de tiempos de proceso de donación roza la significación. Una posible explicación a este hallazgo es que el periodo de asistolia es el que transcurre desde la parada cardíaca al inicio de la reanimación cardiopulmonar; este intervalo de tiempo es variable y en él, el paciente sufre ausencia de latido cardíaco e hipoxia por hipoventilación, lo que puede afectar a la estructura celular y molecular del pulmón ⁽²²²⁾, por no mencionar, además, que en los pacientes que son atendidos de forma inmediata, el riesgo de sufrir microaspiraciones, que pueden no ser detectadas en el proceso de donación, por lógica es menor al aislarse la vía aérea mediante la intubación orotraqueal. Existen diversos estudios que intentan relacionar los aislamientos en cultivos del pulmón de los donantes con el desarrollo posterior de neumonía en el receptor, sin embargo los resultados son contradictorios, encontrándose una relación en algunos y en otros no. El resto de tiempos del proceso de donación no presentan asociación, lo que coincide con la literatura hasta ahora publicada, que es básicamente en receptores de donantes en muerte encefálica o estudios en los que se mezclan los anteriores con donantes en asistolia ^(228, 306, 307, 455).

Destaca en los datos gasométricos al igual que en el caso del rechazo, la tendencia a la significación de la PO₂ en las venas pulmonares, siendo más elevada ésta en los pacientes que sufren neumonía que en los que no, como dijimos en su momento, estos datos deben ser tomados con precaución y sometidos a análisis posteriores.

Respecto a las características del donante destaca la asociación que presentan los grupos sanguíneos y la presencia de neumonía. En el caso del grupo B, los tres receptores de donantes de este grupo desarrollan neumonía; perteneciendo los receptores al grupo B también. El análisis univariado demuestra una asociación significativa entre el grupo sanguíneo tanto de donante como del receptor y la presencia de neumonía, por lo que habría que tener en cuenta este posible factor de confusión, no sabiendo si es el grupo del receptor, del donante o ambos el que influye en la aparición de esta complicación. De todas formas, ya mencionamos la relación entre determinados grupos sanguíneos y la susceptibilidad a determinadas infecciones; incluidas las infecciones respiratorias ⁽⁴⁴⁸⁻⁴⁵²⁾.

La HTA en el donante presenta una tendencia a la asociación, siendo 2,9 veces más frecuente la presencia de neumonía en receptores de donantes que padecen HTA que

en los que no. Debemos recordar que el análisis multivariado no se realiza en estas variables, sin embargo debemos ser prudentes a la hora de interpretar este dato, ya que no hallamos en la literatura un estudio donde se confirme o no éste.

Ninguna de las variables del receptor, salvo el grupo sanguíneo del que ya hablamos en párrafos anteriores, ni el tipo de trasplante se presentan como factores de riesgo para el desarrollo de neumonía. En el estudio de Pramod et al ⁽³⁰⁷⁾, sin embargo se encuentra una asociación, que se confirma con el análisis multivariado, entre el tipo de trasplante pulmonar y el desarrollo de neumonía, siendo ésta más frecuente en los trasplantes bipulmonares. Esto no se confirma en otros estudios ^(228, 306).

Si nos fijamos en el desarrollo de colonización/traqueobronquitis podemos observar que ni los factores asociados al donante, ni al receptor, ni al proceso de donación, ni al tipo de trasplante influyen en el desarrollo de ésta.

17.2.5- Mortalidad.

La mortalidad total a los 30 días que se observa en nuestra serie es de 9,4%; los tiempos de isquemia fría y de isquemia total presentan una asociación significativa, con una mediana de las diferencias de 160 y 138 minutos respectivamente. Debido al escaso número de eventos para esta variable de resultado (n=3) no ha sido posible la realización del modelo de regresión logística para la evolución del efecto independiente de cada uno de los tiempos evaluados, para evitar la obtención de desviaciones típicas sesgadas de los coeficientes del modelo y el sobreajuste del mismo; por este motivo esta asociación debe ser, como hemos mencionado en otras ocasiones, tomada con precaución. En la literatura algunos sugieren que el aumento del tiempo de isquemia en el trasplante pulmonar tiene un impacto negativo en la mortalidad del receptor ⁽⁴⁷⁸⁾; sin embargo en otros no ^(228, 245, 455, 473). En el estudio de Novick et al ⁽⁴⁶⁶⁾ se expone un aumento de mortalidad al año cuando se combinan tiempos de isquemia fría mayores a 6 horas y edades del donante superiores a 55 años; sin embargo el análisis aislado del tiempo de isquemia fría no influye en la mortalidad al mes o al año. En el estudio de Naranjo et al ⁽³⁹¹⁾ se encuentra una relación entre la mortalidad al mes y tiempos de isquemia superiores a 6 hs en el análisis univariado, esto coincide con nuestro estudio, sin embargo en el análisis multivariado esta asociación se pierde; no pudiendo llegar nosotros a similares o

contrarias conclusiones debido a la imposibilidad de realizar este análisis en la variable mortalidad por lo que hemos explicado en el párrafo anterior. Los estudios de Fiser et al ⁽⁴⁵⁵⁾ y Gammie et al ⁽²⁴⁵⁾, donde tiempos de isquemia superiores a 6-8 hs no influyen en la mortalidad al mes, coinciden con los estudios realizados en España sobre la mortalidad perioperatoria, en el postoperatorio inmediato o al mes, donde no se encuentra asociación entre la mortalidad y los diferentes tiempos de isquemia; o si se encuentra, ésta pierde significación estadística en el análisis multivariado ^(320, 421, 431). Por todo lo expuesto, debemos esperar a que en años venideros el número de receptores de pulmón de donantes en asistolia incontrolados aumente para poder sacar conclusiones mas exhaustivas respecto a la relación entre mortalidad al mes y tiempos de isquemia en estos donantes. Como hemos mencionado en otras ocasiones, los estudios realizados se basan en donantes en muerte encefálica, teniendo éstos, periodos de isquemia total menores a los de donantes incontrolados y presentando series más grandes que permiten realizar análisis multivariado eliminando posibles efectos de factores de confusión, lo que implica diferentes procesos de donación. Debemos mencionar que en el estudio de Marcos et al ⁽²²⁸⁾ entre donantes en muerte encefálica y en asistolia incontrolados, no se observaron diferencias en la mortalidad al mes entre ambos grupos.

No se encuentra ninguna asociación entre los valores gasométricos del proceso de validación pulmonar y la mortalidad al mes en nuestra serie. Dentro de la literatura que aborda los donantes marginales (aquellos que presentan ratios de PaO_2/FiO_2 menores de 300 mmHg) no se llega a una conclusión clara sobre la influencia de los datos gasométricos del donante y la viabilidad del receptor ⁽¹⁰¹⁾. En diversos estudios se analiza la influencia de los datos gasométricos y la supervivencia y aunque con un número escaso de pacientes, en alguno de ellos, los datos parecen ir hacia una escasa repercusión de éstos sobre la mortalidad ^(104, 106, 391, 396, 479-481). Shetty et al ⁽⁴⁷⁹⁾ analizan el efecto del ratio PaO_2/FiO_2 del donante sobre la mortalidad a los 30 días sin encontrar diferencias, para ello dividen a los donantes en tres grupos (valor de PaO_2/FiO_2 menor de 350 mmHg, entre 351 y 400 mmHg y mayor de 400 mmHg).

En lo referente a los factores del donante, encontramos una asociación en el análisis univariante con la edad del donante y el evento mortalidad al mes. Los donantes de receptores que fallecen durante el mes postoperatorio presentan edades inferiores frente a los que no fallecen, este dato llama la atención ya que en los diversos estudios donde se asocia la mortalidad del receptor con la edad del donante los

rangos de edades mas elevados son los que se asocian a ésta ^(54, 466), justificándose este hallazgo con una función pulmonar más reducida debida a cambios enfisematosos subclínicos. La causa de muerte de los pacientes presenta una tendencia a la asociación presentándose la muerte súbita como un factor protector para el desarrollo de mortalidad al mes; no se encuentra relación entre la causa de fallecimiento y mortalidad al mes en otras series ^(391, 482, 483), sin embargo si se describe con el desarrollo de DPI, ya que algunos estudios encuentran relación entre ésta y el TCE ^(115, 116) aunque otros estudios no encuentran esta relación ^(453, 454, 482).

En lo que se refiere a los receptores no se encuentra ninguna relación entre sus características clínicas previas al trasplante y la mortalidad al mes. Lo mismo ocurre con el tipo de trasplante. Los factores reflejados en la literatura que pueden afectar a la mortalidad precoz son la HTP previa y la edad del receptor ^(54, 228, 320), aunque esto no se confirma en todos los estudios, lo que concuerda con el nuestro. Lo mismo ocurre con el tipo de trasplante, donde existen datos a favor y en contra de un tipo de trasplante u otro, siempre relacionado con la patología de base del receptor. Nosotros no hemos analizado la patología de base del receptor y el tipo de trasplante debido, a como hemos comentado en otras ocasiones el escaso tamaño muestral que nos impediría sacar conclusiones.

17.2.6- Supervivencia.

Si nos centramos en los tiempos del proceso de donación y las gasometrías de éste, ninguno de ellos presenta una asociación estadísticamente significativa con la supervivencia. En la mayoría de las series descritas y en el registro de la ISHLT no se reconocen estos factores como predictores de mortalidad ni al año ni a los cinco años, aunque en el registro de la ISHLT se describe una tendencia a la significación ^(54, 245, 246, 421, 442, 455). En lo que se refiere a los tiempos de isquemia, Meyer et al ⁽⁴⁸⁴⁾ en una cohorte de 1800 receptores de trasplante de pulmón encuentran que la combinación de tiempos de isquemia mayor a 7 hs y la edad superior a 55 años tiene una influencia negativa sobre la supervivencia a los dos años. La misma combinación se presenta en el estudio de Novick et al ⁽⁴⁶⁶⁾, sin embargo, cuando se analizan por separado estos factores no presentan asociación. El límite aceptable para los tiempos de isquemia está hoy en día en discusión, siendo nuestro estudio, al igual que otros que reportan tiempos de isquemia prolongados ^(101, 245, 455, 485), datos a favor de que, incluso con

tiempos superiores a 6-8 hs, se pueden obtener buenos resultados en cuanto a la supervivencia. Si nos fijamos en los datos gasométricos podemos observar que muchos estudios coinciden con nuestros hallazgos, aunque son series pequeñas ^(106, 387, 480, 481); sin embargo, Thabut et al ⁽³⁸⁹⁾ encontraron que valores de la PaO_2/FiO_2 por debajo de 350 mmHg se asociaban significativamente a una mayor mortalidad a largo plazo tanto en el análisis univariado como en el multivariado.

Ninguna de las características del donante ni del receptor previas al trasplante parecen influir, con significación estadística, en la supervivencia de nuestros receptores; sólo podemos observar una tendencia en lo que se refiere a la dislipemia del receptor previa al trasplante, sin embargo esta asociación deberá ser valorada en estudios con series más grandes y con un análisis multivariable ya que de todos es conocida la asociación de la dislipemia con la patología cardiovascular siendo éste un factor de riesgo para la aparición de eventos cardiovasculares. En diversas series se exponen, así como en el registro de la ISHLT determinados factores que influyen en la supervivencia de receptores de trasplante de pulmón, como son la edad del donante, la del receptor, la presencia de DM en donante y receptor, etc., sin embargo estos datos no se confirman en nuestro estudio ^(54, 101).

El tipo de trasplante no se asoció con una mayor o menor supervivencia en nuestro estudio, esto no parece concordar con el registro de la ISHLT donde en el primer año, la supervivencia es similar en el TUP y el TBP, pero a partir de ese momento parece presentar el TBP una mejor supervivencia a medio y largo plazo (figura 52). Sin embargo este dato debe ser analizado con prudencia ya que las curvas de la ISHLT no están ajustadas a los diferentes factores que pueden influir a la hora de tomar la decisión de realizar uno u otro trasplante ⁽⁵⁴⁾.

18- CONCLUSIONES.

- 1) El proceso de validación del donante en asistolia incontrolado garantiza la buena calidad de los órganos que se obtienen.
- 2) Los donantes en asistolia presentan una incidencia de complicaciones médicas y quirúrgicas, dentro de unos rangos aceptables si observamos las series de receptores de este tipo de donantes y de otros tipos de donantes.
- 3) La aparición de DPI y Rechazo agudo en nuestros donantes dentro del primer mes postrasplante, es similar a las descritas, tanto para los receptores de donantes en muerte encefálica como para los de donantes en asistolia controlados e incontrolados.
- 4) No parece que las complicaciones infecciosas pulmonares en nuestros receptores se presenten con una mayor frecuencia que en la mayoría de series.
- 5) Tanto la mortalidad precoz como la tardía de nuestros receptores, están dentro de los rangos reflejados en la literatura científica. Esto apoya la utilización de estos donantes incontrolados como una fuente segura para la obtención de pulmones.
- 6) Los tiempos relacionados con el proceso de donación no parecen tener una influencia importante tanto en los resultados a corto (complicaciones), como a largo plazo; lo que puede ayudar a que las limitaciones geográficas hasta ahora establecidas en función de estos tiempos, se eliminen. Sin embargo, es de destacar, que encontramos una asociación entre la mortalidad precoz y el tiempo de isquemia total.
- 7) Encontramos pocos factores del donante y del receptor que parezcan influir en las complicaciones desarrolladas en el mes postoperatorio. Estas asociaciones deben ser valoradas con cuidado hasta conseguir una muestra mayor que nos aportará mayor potencia estadística.
- 8) No parece que las características del donante, ni del receptor, ni los valores gasométricos, ni los tiempos del proceso de donación influyan en la supervivencia a largo plazo de los receptores.

- 9) En ninguna de las variables analizadas (Neumonía, colonización-infección, complicaciones médicas y quirúrgicas, DPI, rechazo, mortalidad al mes y supervivencia) el tipo de trasplante parece influir.
- 10) A pesar de las limitaciones que presenta nuestro estudio, es la serie más grande descrita hasta el momento de donantes en asistolia incontrolados.
- 11) Por todo lo anteriormente mencionado podemos afirmar que la donación en asistolia es una fuente de donantes válidos para la donación pulmonar.

19- BIBLIOGRAFÍA:

1. Hardy JD, Eraslan S, Webb WR. Transplantation of the lung. *Ann Surg.* 1964; 160: 440-8.
2. Reitz BA, Bieber CP, Raney AA, Pennock JL, Jamieson SW, Oyer PE, Stinson EB. Orthotopic heart and combined heart and lung transplantation with cyclosporin-A immune suppression. *Transplant Proc.* 1981; 13(1 Pt 1):393-6.
3. Lima O, Goldberg M, Peters WJ, Ayabe H, Townsend E, Cooper JD. Bronchial omentopexy in canine lung transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1982; 83(3): 418-21.
4. Morgan E, Lima O, Goldberg M, Ferdman A, Luk SK, Cooper JD. Successful revascularization of totally ischemic bronchial autografts with omental pedicle flaps in dogs. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1982; 84(2):204-10.
5. Saunders NR, Alpert HM, Cooper JD. Sequential bilateral lung transplantation for paraquat poisoning. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1985; 89(5):734-42.
6. Reitz BA, Wallwork JL, Hunt SA, Pennock JL, Billingham ME, Oyer PE, Stinson EB, Shumway NE. Heart-lung transplantation: successful therapy for patients with pulmonary vascular disease. *N Engl J Med.* 1982; 306(10): 557-64.
7. Serrano Muñoz F, Casillas M, García Lax F, Alix Trueba A, Rivas C. Trasplantes experimentales de pulmón. *Rev Clin Esp.* 1963; 87:163-7.
8. Borro JM, Ramos F, Vicente R, Sanchís F, Morales P, Cafarena JM. Bronchial fistula to the mediastinum in a heart-lung transplant patient. *Eur J Cardiothorac Surg.* 1992; 6(12):674-6.
9. Román A, Morell F, Astudillo J, Margarit C, Bravo C, Tenorio L, et al, y Grupo de Trasplante Pulmonar del HVH. Trasplante unipulmonar: los dos primeros casos. *Med Clin (Barc).* 1993; 100(10):380-3.
10. Borro JM, Calvo V, Morales P, Morant P, Sales G, Ferrer J. El trasplante pulmonar en la fibrosis quística. *An Esp Pediatr.* 1996; 45:505-10.
11. Extracción y trasplante órganos. Ley 30/1979, de 30 de Octubre, de la Jefatura del Estado. Boletín Oficial del Estado num. 266 (6 de Noviembre de 1979).
12. Real Decreto 426/1980, de 22 de Febrero, por el que se desarrolla la Ley 30/1979, de 27 de Octubre, sobre extracción y trasplante de órganos.
13. Real Decreto 2070/1999, de 30 de Diciembre, por el que se regulan las actividades de obtención y utilización clínica de órganos humanos y la coordinación territorial en materia de donación y trasplante de órganos y tejidos.
14. Kerridge IH, Saul P, McPhee J, Williams D. Death, dying and donation: organ transplantation and the diagnosis of death. *J Med Ethics.* 2002; 28(2):89-94.
15. Doig CJ, Rocker G. Retrieving organs from non-heart – beating donors: a review of medical and ethical issues. *Can J Anesthesia.* 2003; 50: 1069-76.
16. De Vita MA, Snyder JV, Genvik A. History of organ donation by patients with cardiac death. *Kennedy Inst Ethics J.* 1993; 3(2):113-29.
17. Ferriman A. Spain tops the table for organ donation. *BMJ.* 2000; 321(7269):1098.
18. Truog RD. Is it time to abandon brain death? *Hastings Cent Rep.* 1997; 27(1):29-37.
19. Powner DJ, Ackerman DN, Grenvik A. Medical diagnosis of death in adults: historical contributions to current controversies. *Lancet.* 1996; 348(9036):1219-23.
20. A definition of irreversible coma. Report of the Ad Hoc Committee of the Harvard Medical School to examine the definition of brain death. *JAMA.* 1968; 205(6):337-40.

21. President's Commission for the study of ethical problems in medicine and biomedical and behavioural research. Guidelines for the determination of death: report for the medical consultants on the diagnosis of death. JAMA. 1981; 246(19):2184-6.
22. Matesanz R. Documento de consenso sobre donación de órganos a corazón parado. Publicaciones del INSALUD. Ministerio de sanidad y Consumo. Madrid. Noviembre de 1995.
23. David Lamb. Brain death. En: Avebury editor. Death, brain death and ethics. London: Croom Helm, 1988: p.20-45.
24. Pallis C. Whole brain death reconsidered – physiological facts and philosophy. J Med Ethics 1983; 9: 37.
25. Pallis C. ABC of brain stem death. London: BMJ. 1983; 123-4.
26. Del Río F, Núñez Peña JR, Soria García, Moreno Roy MA, Varela A, Calatayud J. Non heart beating donors. Succesfully expanding the donor's pool. Annals of transplantation 2004; 9: 19-20.
27. Koostra G. Statement of non-heart-beating donor programs. Transplant Proc. 1995; 27(5):2965.
28. Koostra G, Daemen JHC, Oomen APA. Categories of non-heart-beating donors. Transplant Proc. 1995; 27(5):2893-4.
29. Guidelines 2005 for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. International Consensus on Science. American Heart Association. Supplement to Circulation 2005; 102(8).
30. Younger SJ, Arnold RM. Ethical, psychosocial and public policy implications of procuring organs from non-heart-beating cadaver donors. JAMA. 1993; 269: 2769-74.
31. Edwards JM, Hasz Rd Jr, Robertson VM. Non-heart-beating organ donation: process and review. AACN Clin Issues. 1999; 10: 293-300.
32. University of Pittsburgh Medical Center Policy and Procedure Manual. Kennedy Inst Ethics J. 1993; 3: A1-15.
33. Evans R, Orians CE, Ascher NL. The potential supply of organ donors. An assessment of the efficiency of organ procurement efforts in the United States. JAMA. 1992; 267(2):239-46.
34. Lock M. Recommendations for non-heart-beating donation. A position Paper by the Ethics Committee, American College of Critical Care Medicine, Society of Critical Care Medicine. Crit Care Med. 2001; 29(9):1826-31.
35. Morioka M. Reconsidering brain death: a lesson from Japan's fifteen years of experience. Hastings Cent Rep. 2001; 31(4):41-6.
36. Daar As. Non-heart-beating donation: ten evidence-based ethical recommendations. Transplant Proc. 2004; 36(7): 1885-7.
37. Gómez de Antonio D, García-Gallo C, Laporta R, Ussetti P, Gámez P, Córdoba M, et al. Donantes en asistolia versus Donantes en muerte cerebral. Estudio comparativo. Arch Bronconeumol. 2007; 43(espec Congr):1-209.
38. Bos MA. Ethical and legal issues in non-heart-beating organ donation. Transplantation. 2005; 79(9):1143-7.
39. Snell GI, Levvey BJ, Williams TJ. Non-heart-beating donation. Intern Med J. 2004; 34(8): 501-3.
40. Papalois V, Vlachos K, Barlas A, ZarjaZA, El-Tayar A, Hakim NS. Ethical issues in non-heart-beating donation. Bull Med Ethics. 2004; 202:13-20.
41. Spital A. Ethical and policy issues in altruistic living and cadaveric organ donation. Clin Transplant. 1997; 11(2):77-87.

42. Kennedy I, Grubb A eds. Principles of Medical Law. Oxford: Oxford University Press, (Kan Stat Ann) 1988: Cap 77-202.
43. Australian Law Reform Comission. Human tissue transplants. Australian Government Printing Service. Canberra. 1977.
44. Organización Nacional de Trasplantes [sede web]. Madrid: ONT; 2010 [acceso marzo 2010]. Dossier Donantes 2009. Disponible en: <http://www.ont.es/infesp/Paginas/Memorias.aspx>
45. Matesanz R. "El modelo español de donación y trasplante de órganos: la ONT". En Matesanz R. El modelo español de coordinación y trasplantes. 2ª ed. Madrid: Aula Médica, 2008. p 11-26.
46. Organización Nacional de Trasplantes [sede web]. Madrid: ONT; 2009 [acceso noviembre 2009]. Memoria Introducción 2008. Disponible en: <http://www.ont.es/infesp/Paginas/Memorias.aspx>
47. Organización Nacional de Trasplantes [sede web]. Madrid: ONT; 2009 [acceso noviembre 2009]. Memoria Trasplante Pulmonar 2008. Disponible en: <http://www.ont.es/infesp/Paginas/Memorias.aspx>
48. Varela A, Alvarez Kindelán A, Román A, Ussetti P, Zurbano F; Grupo de Trabajo de la SEPAR. Normativa sobre trasplante pulmonar. Arch Bronconeumol. 2001; 37(8):307-15.
49. Morales Marín P, Román Broto A. Evaluación clínica y procedimientos de revisión del paciente candidato a trasplante pulmonar. Manual SEPAR de procedimientos, módulo 15. Barcelona: Respira-Fundación Española del Pulmón-SEPAR; 2008.
50. Maurer JR, Frost AE, Estenne M, et al. International Guidelines for the selection of lung transplant candidates. The International Society for Heart and Lung Transplantation, the American Thoracic Society, the American Society of Transplant Physicians, the European Respiratory Society. J Heart Lung Transplant. 1998; 17:703-9.
51. Orens JB, Estenne M, Arcasoy S, et al. International Guidelines for the Selection of Lung Transplant Candidates: 2006 Update - A consensus report from the Pulmonary Scientific Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. J Heart Lung Transplant. 2006; 25:745-55.
52. Xaubet A, Ancochea J, Blanquer R, Montero C, Morell F, Rodríguez Becerra E. et al. Grupo de Investigación en Enfermedades Pulmonares Intersticiales Difusas. Área de Técnicas y Trasplante. SEPAR. Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades pulmonares intersticiales difusas. Arch Bronconeumol. 2003; 39(12):580-600.
53. Mogulkoc N, Brutsche MH, Bishop PW, et al. Pulmonary function in idiopathic pulmonary fibrosis and referral for lung transplantation. Am J Respir Crit Care Med. 2001; 164:103-8.
54. Christie JD, Edwards LB, Aurora P, Dobbels F, Kirk R, Rahmel AO, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Twenty-sixth Official Adult Lung and Heart-Lung Transplantation Report-2009. J Heart Lung Transplant. 2009; 28(10): 1031-49.
55. Vidal R, Blanco I, Casas F, Jardí R, Miravittles M, y Comité del Registro Nacional de Pacientes con Déficit de de Alfa-1-Antitripsina. Diagnóstico y tratamiento del déficit de alfa-1-antitripsina. Arch Bronconeumol. 2006; 42(12):645-59.
56. Peces-Barba G, Barberà JA, Agustí A, Casanova C, Casas A, Izquierdo JL et al. Guía clínica SEPAR-ALAT de diagnóstico y tratamiento de la EPOC. Arch Bronconeumol. 2008; 44(5):271-81.
57. Stavem K, Bjortuft O, Borgan O, et al. Lung transplantation in patients with chronic obstructive pulmonary disease in a national cohort is without obvious survival Benefit. J Heart Lung Transplant. 2006; 25 (1):75-84.
58. Celli BR, Cote CG, Marin JM, et al. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med. 2004 ;350: 1005-12.

59. Peces-Barba G, Barberà JA, Agustí A, Casanova C, Casas A, Izquierdo JL et al. Diagnóstico y tratamiento de las bronquiectasias. Arch Bronconeumol. 2008; 44(11):629-40.
60. Máiz L, Baranda F, Coll R, Prados C, Vendrell M, Escribano A et al. Normativa del diagnóstico y el tratamiento de la afección respiratoria en la fibrosis quística. Arch Bronconeumol. 2001; 37: 316-324.
61. Liou TG, Adler FR, Cox DR, Cahill BC. Lung transplantation and survival in children with cystic fibrosis. N Engl J Med. 2007; 357 (21):2143-52.
62. Kerem E, Reisman J, Corey M, Canny GJ, Levison H. prediction of mortality in patients with cystic fibrosis. N Engl J Med. 1992; 326:1187-91.
63. Galiè N, Hoeper MM, Humbert M, Torbicki A, Vachiery JL, Barbera JA, et al Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). European Heart Journal. (2009); 30 (20):2493–2537.
64. McLaughlin VV, Shillington Am Rich S. Survival in primary pulmonary hypertension: the impact of epoprostenol therapy. Circulation 2002; 106:1477-82.
65. Sitbon O, Humbert M, Nunes H, Parent F, García G, Hervás P et al. Long-term intravenous epoprostenol infusion in primary pulmonary hypertension: prognostic factors and survival. J Am Coll Cardiol. 2002; 21:780-8.
66. Barst RJ, Gibbs JS, Ghofrani HA, Hoeper MM, McLaughlin VV, Rubin LJ, Sitbon O, Tapson VF, Galiè N. Updated evidence-based treatment algorithm in pulmonary arterial hypertension. J Am Coll Cardiol. 2009 Jun 30; 54 (1 Suppl):S78-84.
67. Espinosa M, Rodil R, Goikoetxea J, Zulueta L, Seijo M. Trasplante pulmonar. An Sist Sanit Navar. 2006; 29 (S2): S105-112.
68. Hachem R, Trulock EP, Hollingsworth H. Lung transplantation: General guidelines for recipient selection [monografía en internet]. Walthman (MA): UpToDate;2009 [acceso 26 noviembre 2009]. Disponible en: <http://www.uptodate.com/>
69. Borro JM. Actualización del trasplante pulmonar en España. Arch Bronconeumol. 2005; 41(8):457-67.
70. A. Salvatierra Velázquez y Grupo de Trasplante Pulmonar Reina Sofía de Córdoba. Trasplante pulmonar en España. Arch Bronconeumol. 2004; 40(Supl 6):S41-8.
71. Cypel M, Waddell T, Keshavjee S, Trulock EP, Hollingsworth H. Lung transplantation: Procedure and postoperative management [monografía en internet]. Walthman (MA): UpToDate;2009 [acceso 28 noviembre 2009]. Disponible en: <http://www.uptodate.com/>
72. Hachem R, Trulock EP, Hollingsworth H. Lung transplantation: Disease-based choice of procedure [monografía en internet]. Walthman (MA): UpToDate;2009 [acceso 28 noviembre 2009]. Disponible en: <http://www.uptodate.com/>
73. Thabut G, Christie JD, Ravaud P, Castier Y, Dauriat G, Jebrak G, Fournier M, Lesèche G, Porcher R, Mal H. Survival after bilateral versus single-lung transplantation for idiopathic pulmonary fibrosis. Ann Intern Med. 2009; 151(11):767-74.
74. Thabut G, Mal H, Castier Y, Groussard O, Brugière O, Marrash-Chahla R, et al. Survival benefit of lung transplantation for patients with idiopathic pulmonary fibrosis. J Thorac Cardiovasc Surg. 2003;126(2):469-75.
75. Unilateral lung transplantation for pulmonary fibrosis. Toronto Lung Transplant Group. N Engl J Med. 1986 May 1;314(18):1140-5.

76. Meyers BF, Lynch JP, Trulock EP, Guthrie T, Cooper JD, Patterson GA. Single versus bilateral lung transplantation for idiopathic pulmonary fibrosis: a ten-year institutional experience. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2000;120(1):99-107.
77. Meyer DM, Edwards LB, Torres F, Jessen ME, Novick RJ. Impact of recipient age and procedure type on survival after lung transplantation for pulmonary fibrosis. *Ann Thorac Surg.* 2005;79(3):950-8.
78. Thabut G, Christie JD, Ravaud P, Castier Y, Brugière O, Fournier M, et al. Survival after bilateral versus single lung transplantation for patients with chronic obstructive pulmonary disease: a retrospective analysis of registry data. *Lancet.* 2008; 371: 744-51.
79. Thabut G, Ravaud P, Christie JD, Castier Y, Fournier M, Mal H, Lesèche G, et al. Determinants of the survival benefit of lung transplantation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008 15; 177(10):1156-63.
80. Meyer DM, Bennett LE, Novick RJ, Hosenpud JD. Single vs bilateral, sequential lung transplantation for end-stage emphysema: influence of recipient age on survival and secondary end-points. *J Heart Lung Transplant.* 2001; 20(9):935-41.
81. Hadjiliadis D, Chaparro C, Gutierrez C, Steele MP, Singer LG, Davis RD, et al. Impact of lung transplant operation on bronchiolitis obliterans syndrome in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Transplant.* 2006 Jan;6(1):183-9.
82. Mason DP, Rajeswaran J, Murthy SC, McNeill AM, Budev MM, Mehta AC, et al. Spirometry after transplantation: how much better are two lungs than one?. *Ann Thorac Surg.* 2008; 85(4):1193-201.
83. Mendeloff EN, Meyers BF, Sundt TM, Guthrie TJ, Sweet SC, de la Morena M. Lung, et al. Transplantation for pulmonary vascular disease. *Ann Thorac Surg.* 2002; 73(1):209-17; discussion 217-9.
84. Gammie JS, Keenan RJ, Pham SM, McGrath MF, Hattler BG, Khoshbin E, et al. Single- versus double-lung transplantation for pulmonary hypertension. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1998; 115(2):397-403.
85. Doyle RL, McCrory D, Channick RN, Simonneau G, Conte J; American College of Chest Physicians. Surgical treatments/interventions for pulmonary arterial hypertension: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2004; 126 (1 Suppl): S63-71.
86. Levine SM, Jenkinson SG, Bryan CL, Anzueto A, Zamora CA, Gibbons WJ, et al. Ventilation-perfusion inequalities during graft rejection in patients undergoing single lung transplantation for primary pulmonary hypertension. *Chest.* 1992; 101(2):401-5.
87. Ruiz M. Trasplante Pulmonar. *Rev Hosp Clin Univ Chile* 2007; 18:320-331.
88. De la Torre M, Borro JM, González D, Fernández R. Situación actual del trasplante pulmonar. Indicaciones y controles de los pacientes. *JANO [revista en Internet]* 2007 Junio-Julio. [acceso 15 de Diciembre de 2009] N° 1.658. Disponible en: www.doyma.es/jano
89. Piotrowski JA, Splittgerber FH, Donovan TJ, Ratjen F, Zerkowski HR. Single-lung transplantation in a patient with cystic fibrosis and an asymmetric thorax. *Ann Thorac Surg.* 1997;64(5):1456-9.
90. Forty J, Hasana, Gould FK, Corris PA, Dark JH. Single lung transplantation with simultaneous contralateral pneumonectomy for cystic fibrosis. *J Heart Lung Transplant.* 1994; 13:727-730.
91. Waddell TK, Bennett L, Kennedy R, Todd TR, Keshavjee SH. Heart-lung or lung transplantation for Eisenmenger syndrome. *J Heart Lung Transplant.* 2002; 21(7):731-7.
92. Monguió Santín E, Castedo E, Segovia J, Varela A, Serrano-Fiz S, Gámez P, et al. Trasplante cardiopulmonar: experiencia de 8 años en nuestro centro. *Cir Cardiov.* 2007; 14:119-24.

93. Borro JM, Chamorro Jambrina C, De la Calle Reviriego B, Cuenca J, Delgado F, Gordo F, et al. Protocolo de manejo del donante torácico: Estrategias para mejorar el aprovechamiento de órganos. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 2008 Informes, estudios e investigación. NIPO: 351-08-072-6.
94. Nuñez JR, Varela A, del Río F, Gámez P, Calatayud J, Córdoba M, et al. Bipulmonary transplants with lungs obtained from two non-heart-beating donors who died out of hospital. J Thorac Cardiovasc Surg. 2004; 127(1):297-9.
95. Gámez P, Córdoba M, Ussetti P, Carreño MC, Alfageme F, Madrigal L, et al. and the Lung Transplant Group of the Puerta de Hierro Hospital. Lung Transplantation from Out-of-Hospital Non-Heart-Beating Lung Donors. One-Year Experience and Results. J Heart Lung Transplant. 2005; 24: 1098-102.
96. De Antonio DG, Marcos R, Laporta R, Mora G, García-Gallo C, Gámez P, et al. Results of clinical lung transplant from uncontrolled non-heart-beating donors. J Heart Lung Transplant. 2007; 26(5):529-34.
97. Starnes VA, Barr ML, Cohen RG. Lobar transplantation. Indications, technique, and outcome. J Thorac Cardiovasc Surg. 1994;108(3):403-11.
98. Starnes VA, Bowdish ME, Woo MS, Barbers RG, Schenkel FA, Horn MV, et al. A decade of living lobar lung transplantation: recipient outcomes. J Thorac Cardiovasc Surg. 2004; 127(1):114-22.
99. Couetil JA, Tolan MJ, Loulmet DF, Guinvarch A, Chevalier PG, Achkar A, et al. Pulmonary bipartitioning and lobar transplantation: a new approach to donor organ shortage. J Thorac Cardiovasc Surg. 1997;113(3):529-37.
100. Del Río F, Escudero D, De la Calle B, Gordo Vidal F, Valentín Paredes M, Núñez JR. Evaluación y mantenimiento del donante pulmonar. Med Intensiva. 2009; 33(1):40-9.
101. Orens JB, Boehler A, De Perrot M, Estenne M, Glanville AR, Keshavjee S, et al. A Review of lung transplant donor acceptability criteria. J of Heart and Lung Transplant 2003; 22 (11): 1183-1200.
102. Mc Shane P, Garrity ER, Trulock EP, Hollingsworth H. Lung transplantation: Deceased donor evaluation and management [monografía en internet]. Waltham (MA): UpToDate;2009 [acceso 30 noviembre 2009]. Disponible en: <http://www.uptodate.com/>
103. Aigner C, Winkler G, Jaksch P, Seebacher G, Lang G, Taghavi S, Wisser W, Klepetko W. Extended donor criteria for lung transplantation - a clinical reality. Eur J Cardiothorac Surg. 2005; 27: 757-761.
104. Lardinois D, Banysch M, Korom S, Hillinger S, Rousson V, Boehler A, et al. Extended donor lungs: eleven years experience in a consecutive series. Eur J Cardiothorac Surg. 2005; 27: 762-767.
105. Luckraz H, White P, Sharples LD, Hopkins P, Wallwork J. Short and long term outcomes of using pulmonary allograft donors with low PO2. J Heart Lung Transplant. 2005; 24:470-3.
106. Gabbay E, Williams TJ, Griffiths AP, MacFarlane LM, Kotsimbos TC, Esmore DS, et al. Maximizing the utilization of donor organs offered for lung transplantation. Am J Respir Crit Care Med. 1999; 160:265-71.
107. Novitzky D. Detrimental effects of brain death on the potential organ donors. Transplant proc. 1997; 29:3770-2.
108. Dominguez-Roldan JM, García-Alfaro C, Jimenez-Gonzalez PI, Hernández-Hazañas F, Gascon Castillo ML, Egea Guerrero JJ. Muerte encefálica: repercusión sobre órganos y tejidos. Med Intensiva. 2009; 33(9) 434-41.
109. Takada M, Nadeau KC, Hancock WW. Effects of explosive brain death on cytokine activation of peripheral organs in the rat. Transplantation. 1998; 65: 1533-42.
110. Kusaka M, Pratschke J, Wilhem MJ. Activation of inflammatory mediators in rat renal isografts by donor brain death. Transplantation. 2000; 69: 405-10.

111. Pratschke J, Wilhelm MJ, Kusaka M. Brain death and its influence on donor organ quality and outcome after transplantation. *Transplantation* 1999; 55: 713.
112. Sánchez –Fructuoso AI, Prats D, Marques M, Blanco J, Conesa J, del Río F, Núñez J, Barrientos A. Does donor brain death influence acute vascular rejection in the kidney transplant? *Transplantation*. 2004; 78: 142-6.
113. Pratschke J, Wilhelm MJ, Lakowski IA. Influence of donor brain death on chronic rejection of renal transplant in rats. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12:2474-81.
114. Pratschke J, Wilhelm MJ, Kusaka. Accelerated rejection of renal allografts from brain dead donors. *Ann Surg*. 2000; 232:263-71.
115. Sommers KE, Griffith BP, Hardesty RL, Keenan RJ. Early lung allograft function in twin recipients from the same donor: risk factor analysis. *Ann Thorac Surg*. 1996; 62: 784-90.
116. Bittner HB, Kendall SW, Chen EP, Craig D, Van Trigt P. The effects of brain death on cardiopulmonary hemodynamics and pulmonary blood flow characteristics. *Chest*. 1995; 108: 1358-63.
117. Matesanz R, Escalante Cobo JL, Escudero Augusto D, De la Calle B, Yus Teruel S, Chamorro Jambrina, et al. Curso de Donación y Trasplante de órganos en Medicina Intensiva. Madrid: Hospital General Universitario Gregorio Marañón, ONT, SEMICYUC; 2009.
118. Del Río Gallegos [Tesis doctoral]. Efectividad en la preservación de órganos para trasplante (riñones procedentes de donantes a corazón parado) con bomba de perfusión de flujo pulsátil. Madrid: Universidad Complutense de Madrid; 2007
119. Seller Pérez G, Herrera-Gutiérrez ME, Lebrón-Gallardo M, Quesada-García G. Planteamientos generales para el mantenimiento del donante de órganos. *Med Intensiva*. 2009; 33(5):235-42
120. Llau JV, Vicente R, Ramos F, et al. Particularidades de la selección y mantenimiento del donante pulmonar. *Rev Esp Anestesiología y Reanimación* 1995; 42:51-57.
121. Menéndez-Valdés R, Ortega B, Medina JL. Mantenimiento del donante pulmonar. *Neumosur* 1994 (6); 1:16-21.
122. Mascia L, Bosma M, Pasero D, Galli T, Cortese G. Ventilatory and hemodynamic management of potential organ donors: An observational survey. *Crit Care Med*. 2006; 34:321-7.
123. Angel LF, Levine DJ, Restrepo MI, Johnson S, Sako E, Carpenter A, et al. Impact of a lung transplantation donor-management. Protocol on lung donation and recipient outcomes. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006; 174:710-6.
124. Rosendale J, Kauffman H, McBride M, Chabalewski F, Zaroff J, Garrity E, et al. Aggressive pharmacologic donor management results in more transplanted organs. *Transplantation*. 2003; 75:482-7.
125. Follete DM, Rudich SM, Babcock VD. Improved oxygenation and increased lung donor recovery with high dose steroid administration after brain death. *J Heart Lung Transplant*. 1998; 17:423-9.
126. Venkateswaran RV, Patchell VB, Wilson IC, Mascaro JG, Thompson RD, Quinn DW, et al. Early donor management increases the retrieval rate of lungs for transplantation. *Ann Thorac Surg*. 2008; 85:278-86.
127. Michelena JC, Chamorro C, Falcón JA, Garcés S. Modulación hormonal del donante de órganos. Utilidad de los esteroides. *Med Intensiva*. 2009; 33(5):251-5.
128. Lévesque S, Lessard M, Nicole P, Langevin S, Langevin J, Le Blanc F. Apnea testing for diagnosis of brain death: Comparison of 3 techniques. *Can J Anesth*. 2003; 50:3.

129. Lévesque S, Lessard M, Nicole P, Langevin S, LeBlanc F, Lanzier F, et al. Efficacy of a T-piece system and a continuous positive airway pressure system for apnea testing in the diagnosis of brain death. *Crit Care Med.* 2006; 34:2213-6.
130. The acute respiratory distress syndrome network. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 2000; 342 (18):1301-8.
131. Kuttisogianis D, Pagliarello G, Doig C, Ross H, Shemie S. Medical management to optimize donor organ potential: review of the literature. *Can J Anesth.* 2006; 53(8):820-30.
132. Gordo F, Delgado C, Calvo E. Lesión pulmonar inducida por la ventilación mecánica. *Med Intensiva.* 2007; 31(1):18-26.
133. Siegel MD, Hyzy RC, Parsons PE, Wilson KC. Mechanical ventilation in acute respiratory distress syndrome [monografía en internet]. Waltham (MA): UpToDate;2010 [acceso 28 enero 2010]. Disponible en: <http://www.uptodate.com/>
134. Villar J, Kacmarek R, Pérez Méndez L, Aguirre Jaime A. A high positive end expiratory pressure, low tidal volume ventilatory strategy improves outcome in persistent acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *Crit Care Med.* 2006; 34(5):1311-8.
135. Grasso S, Stripoli T, DeMichele M, Bruno F, Moschetta M, Angelelli G, et al. ARDS net ventilatory protocol and alveolar hyperinflation: role of positive end expiratory pressure. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007; 176(8): 761-7.
136. Blanch L, Fernández R, López Aguilar J. Recruitment maneuvers in acute lung injury. *Respir Care Clin N Am.* 2002; 8 (2):281-94.
137. Morán I, Zavala E, Fernández R, Blanch L, Mancebo J. Recruitment manoeuvres in acute lung injury/acute respiratory distress syndrome. *Eur Respir J Suppl.* 2003; 42:37s-42s.
138. Gattinoni L, Tognoni G, Pesenti A, Taccone P, Mascheroni D, Labarta V, et al; Prone-supine Study Group. Effect of prone positioning on the survival of patients with acute respiratory failure. *N Engl J Med.* 2001; 345(8):568-73.
139. Wijnen RM, Booster MH, Stubenitsky BM, de Boer J, Heineman E, Kostra G. Outcome of transplantation of non-heart-beating donor kidneys. *Lancet* 1995; 345(8957): 1067-70.
140. Kostra G, Daemen JH. The non-heart-beating donor. *Transplant Proc* 1996; 28:16
141. Kostra G. Expanding the donor pool: the challenge of non-heart-beating donor kidneys. *Transplant Proc* 1997; 29: 3620.
142. Klevit JK, Oomen AP, de Vries B, Heineman E, Kostra G. Update of the results of non-heart-beating donor kidney transplants. *Transplant Proc.* 1997; 29: 2989-91.
143. Nijkamp DM, van der Bij W, Verschuuren EA, Heemskerk MB, de Buijzer E, Erasmus ME. Non-heart-beating lung donation: how big is the pool? *J Heart Lung Transplant.* 2008; 27(9):1040-2. Epub 2008 Jul 26.
144. Nijkamp DM, van der Bij W, Verschuuren EAM, Heemskerk MB, de Buijzer E, Erasmus ME. Non Heart Beating Lung Donation: How Big Is the Pool? *J Heart Lung Transplant.* 2008; 27(2 Supplement 1):S167
145. Erasmus ME, van der Bij W, Verschuuren EAM. Non-heart-beating lung donation in the Netherlands: The first experience. *J Heart Lung Transplant.* 2006; 25(2 Supplement1): S63
146. Kashimira O, Kinukawa T, Matsuura O, Hattori R, Nishiyama N, Ono Y, Ohshima S. Successful use of graft from marginal donors in non-heart-beating renal transplantation. *Transplant Proc* 2000; 32: 1578.

147. Shimada H, Sakamoto K, Hori S, Asano T, Suzuki T, Gunji Y, et al. Quality of life after cadaveric renal transplantation from a non-heart-beating donor. *Transplant Proc.* 2000; 32:1606-7.
148. Mizutani K, Ono Y, Kinukawa T, Hattori R, Nishiyama N, Kamihira O, Ohshima S. Use of marginal organs from non-heart-beating cadaveric kidney donors. *Transplantation* 2001; 72:1376-80.
149. Yoshida K, Endo T, Saito T, Ikeda M, Kamata K, Baba S. Cadaveric renal transplantation from non-heart-beating donors with graft survival for more than 10 years. *Transplant Proc.* 2002; 34:2604-7.
150. Hattori R, Ono Y, Yoshimura N, Hoshinaga K, Nishioka T, Ishibashi M, et al. Long term outcome of kidney transplant using non-heart-beating donor: multicenter analysis of factors affecting graft survival. *Clin Transplant.* 2003; 17: 518-21.
151. Nishikido M, Noguchi M, Koga S, Kanetake H, Matsuya F, Hayashi M, Hori T, et al. Kidney transplantation from non-heart-beating donors: analysis of organ procurement and outcome. *Transplant Proc.* 2004; 36:1888-90.
152. Kenmochi T, Maruyama M, Saigo K, Akutsu N, Iwashita C, Otsuki K, Ito T, et al. Successful islet transplantation from the pancreata of non-heart-beating donors. *Transplant Proc.* 2008; 40(8):2568-70.
153. Kenmochi T, Asano T, Maruyama M, Saigo K, Akutsu N, Iwashita C, et al. Clinical islet transplantation in Japan. *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2009; 16(2):124-30. Epub 2009 Jan 23.
154. Fondevila C, Hessheimer AJ, Ruiz A, Calatayud D, Ferrer J, Charco R, et al. Liver transplant using donor after unexpected cardiac death: novel preservation protocol and acceptance criteria. *Am J Transplant.* 2007; 7(7):1849-55.
155. Sánchez-Fructuoso AI, Prats D, Torrente J, Pérez-Contín MJ, Fernández C, Alvarez J, et al. Renal transplantation from non-heart beating donors: a promising alternative to enlarge the donor pool. *Am Soc Nephrol.* 2000; 11:350-8.
156. Sánchez-Fructuoso AI, de Miguel Marques M, Prats D, Barrientos A. Non-heart-beating donors: experience from the Hospital Clínico of Madrid. *J Nephrol.* 2003; 16: 387-92.
157. Sánchez-Fructuoso AI, Prats Sánchez D, Marques Vidas M, López de Novales E, Barrientos Guzmán A. Non-heart-beating donors. *Nephrol Dial Transplant.* 2004; 19: 26-31.
158. Sánchez-Fructuoso AI, Marques M, Prats D, Conesa J, Calvo N, Pérez-Contín MJ, et al. Victims of cardiac arrest occurring outside the hospital: a source of transplantable kidneys. *Ann Intern Med.* 2006; 145(3):157-64.
159. Net M, Valero R, Almenara R, Barros P, Capdevila L, López-Boado MA, et al. The effect of normothermic recirculation is mediated by ischemic preconditioning in NHBD liver transplantation. *Am J Transplant.* 2005; 5(10):2385-92.
160. Suárez F, Otero A, Solla M, Arnal F, Lorenzo MJ, Marini M, Vázquez-Iglesias JL, Gómez M. Biliary complications after liver transplantation from maastricht category-2 non-heart-beating donors. *Transplantation.* 2008; 85(1):9-14.
161. Nuñez JR, Del Rio F, Lopez E, Moreno MA, Soria A, Parra D. Non-heart-beating donors: an excellent choice to increase the donor pool. *Transplant Proc.* 2005; 37(9):3651-4.
162. Chaib E. Non heart-beating-donors in England. *Clinics.* 2008; 63(1):121-34.
163. Ali A, White P, Dhital K, Ryan M, Tsui S, Large S. Cardiac recovery in a human non-heart-beating donor after extracorporeal perfusion: source for human heart donation? *J Heart Lung Transplant.* 2009; 28(3):290-3.
164. Brook NR, Nicholson ML. Kidney transplantation from non heart-beating donors. *Surgeon.* 2003; 1(6):311-22.

165. Nicholson ML. Kidney transplantation from non heart-beating-donors. *Transplant Proc.* 2001; 33(7-8): 3756-8.
166. Butterworth PC, Taub N, Doughman TM, Horsburgh T, Veitch PS, Bell PR, Nicholson ML. Are kidneys from non-heart-beating donors second class organs? *Transplant Proc.* 1997; 29(8):3567-8.
167. Phillips AO, Snowden SA, Hillis AN, Bewick M. Renal grafts from non-heart-beating donors. *BMJ.* 1994; 308(6928): 575-6.
168. Asher J, Wilson C, Gok M, Shenton BK, Stamp S, Wong Yt, Gupta A, Talbot D. Transplantation from non-heart-beating donors in Newcastle Upon Tyne. *Ann Transplant.* 2004; 9(1):59-61.
169. Barlow AD, Metcalfe MS, Johari Y, Elwell R, Veitch PS, Nicholson ML. Case-matched comparison of long-term results of non-heart beating and heart-beating donor renal transplants. *Br J Surg.* 2009; 96(6):685-91.
170. Haj-Yahia S, Bahrami T, Khaghani A, Amrani M, Crouchen N, Soleimani B, et al. Lung Transplantation (LT) from Non-Heart Beating Donors (NHBD)s: The Harefield Experience. *J Heart Lung Transplant.* 2009; 28(2 suppl 1):s136-37
171. Schlumpf R, Weber M, Weinreich T, Klotz H, Zollinger A, Candinas D. Transplantation of kidneys from non-heart-beating donors: an update. *Transplant Proc.* 1995; 27(5):2942-4.
172. Schlumpf R, Weber M, Weinreich T, Spahn D, Rothlin M, Candinas M. Transplantation of kidneys from non-heart-beating donors: protocol, cardiac death diagnosis and results. *Transplant Proc.* 1996; 28(1):107-9.
173. Candinas D, Schlumpf R, Rothlin MA, Binswanger U, Largiadere F. Thirty-two years of renal transplantation in Zurich. *Clin Transpl.* 1996;241-7.
174. Pokorny H, Rockenschaub S, Puhalla H, Blaicher W, Windhager T, Berlakovich GA, et al. Transplantation of kidneys from non-heart-beating donors: retrospective analysis of the outcome. *Transplant Proc.* 1997; 29(8):3545-8.
175. Kaliszczak J, Petit J, Menguy E, Grise P, Dureuil B. Kidney procurement from a heart arrest donor. *Ann Fr Anesth Reanim.* 1998; 17(4):306-9.
176. Treska V, Hasman D, Reischig T, Certik B, Cechura M, Racek J, et al. First kidney transplantation from a non-heart-beating donor in the Czech Republic. *Ann Transplant.* 2002; 7(2):45-9.
177. Chueh SC, Liu YM, Lai MK, Hsu HS, Yu SL. Potential pool of non-heart-beating donors in Taiwan: chart review in a regional hospital. *J Formos Med Assoc.* 2002; 101(6):442-5.
178. Oto T, Levvey B, McEgan R, Davies A, Pilcher D, Williams T, et al. A practical approach to clinical lung transplantation from a Maastricht Category III donor with cardiac death. *J Heart Lung Transplant.* 2007; 26(2):196-9.
179. Snell GI, Levvey BJ, Oto T, McEgan R, Pilcher D, Davies A, et al. Early lung transplantation success utilizing controlled donation after cardiac death donors. *Am J Transplant.* 2008; 8(6):1282-9. Epub 2008 Apr 29.
180. Rudich SM, Kaplan B, Magee JC, Arenas JD, Punch JD, Kayler LK, Merion RM, Meier-Kriesche HU. Renal transplantations performed using non-heart-beating organ donors: going back to the future? *Transplantation.* 2002; 74(12):1715-20.
181. Anton ME, Schatz-Salzman D. Expanding the donor pool: the elderly non-heart-beating donor. *Prog Transplant.* 2003; 13(1):24-7.
182. Singhal AK, Abrams JD, Mohara J, Hasz RD, Nathan HM, Fisher CA, et al. Potential suitability for transplantation of hearts from human non-heart-beating donors: data review from the Gift of Life Donor Program. *J Heart Lung Transplant.* 2005; 24(10):1657-64.

183. Rady MY, Verheijde JL, McGregor J. Organ donation after circulatory death: the forgotten donor? *Crit Care*. 2006; 10(5):166.
184. Mason DP, Murthy SC, Gonzalez-Stawinski GV, Budev MM, Mehta AC, McNeill AM, et al. Early experience with lung transplantation using donors after cardiac death. *J Heart Lung Transplant*. 2008; 27(5):561-3.
185. Love RB, D'Allesandro AM, Cornwell RA, Meyer KM. Ten year experience with human lung transplantation from non-heart beating donors. *J Heart Lung Transplant*. 2003; 22(1 suppl 1):s87.
186. Cypel M, Sato M, Yildirim E, Karolak W, Chen F, Yeung J, et al. Initial experience with lung donation after cardiocirculatory death in Canada. *J Heart Lung Transplant*. 2009; 28(8):753-8. Epub 2009 Jun 28.
187. Campbell GM, Sutherland FR. Non-heart-beating organ donors as a source of kidneys for transplantation: a chart review. *CMAJ*. 1999; 160(11):1573-6.
188. Lacroix JD, Mahoney JE, Knoll GA. Renal transplantation using non-heart-beating donors: a potential solution to the organ donor shortage in Canada. *Can J Surg*. 2004; 47(1):10-14.
189. Shemie SD, Baker AJ, Knoll G, Wall W, Rocker G, Howes D, et al. National recommendations for donation after cardiocirculatory death in Canada: Donation after cardiocirculatory death in Canada. . *CMAJ*. 2006; 175(8):S1.
190. D'Alessandro AM, Hoffmann RM, Knechtle SJ, Becker YT, Kalayoglu M, Sollinger HW. Simultaneous pancreas-kidney transplantation from controlled non-heart-beating donors. *Cell Transplant* 2000; 9: 889-93.
191. D'Alessandro AM, Odorico JS, Knechtle SJ, Eckhoff DE, Love RB, Kalayoglu, et al. Successful extrarenal transplantation from non-heart-beating donors. *Transplantation*. 1995; 59(7):977-82.
192. Steen S, Sjöberg T, Pierre L, Liao Q, Eriksson L, Algotsson L. Transplantation of lungs from a non heart beating donor. *Lancet* 2001; 357: 825-29.
193. Steen S, Ingemansson R, Algimantas B, Bolys R, Roscher R, Sjöberg T . Successful transplantation of lungs topically cooled in the non- heart-beating donor for 6 hours. *Ann Thorac Surg* 1997; 63: 345-51.
194. De Vleeschauwer S, Van Raemdonck D, Vanaudenaerde B, Vos R, Meers C, Wauters S, et al. Early outcome after lung transplantation from non-heart-beating donors is comparable to heart-beating donors. *J Heart Lung Transplant*. 2009; 28(4):380-7.
195. Fernández E, Calatayud J, Jarabo JR, Hernando F, Rodríguez O, Gómez AM, Soria A, Del Río F. Profitability of our lung retrieval program from non heart beating donors. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2009; 35(2):287-91.
196. Van Raemdonck D, Verleden GM, Dupont L, Van Hees D, Coosemans W, Decker G, et al. Initial Experience with Lung Transplantation from Non-Heart-Beating Donors *J Heart Lung Transplant*. 2008; 27(2 Supplement 1):s198-99.
197. Casavilla A, Ramirez C, Shapiro R, Nghiem D, Miracle K, Bronsther O, Randhawa P, et al. Experience with kidney and liver allografts from non-heart-beating donors. *Transplantation*. 1995; 59(2):197-203.
198. García Valdecasas Salgado JC. Non heart beating donors as a possible source for liver transplantation. *Acta Chir Belg*. 2000; 100(6):268-71.
199. Gómez M, Garcia-Buitron JM, Fernandez-Garcia A, Vilela D, Fernández-Selles C, Corbal R, et al. Liver transplantation with organs from non-heart-beating donors. *Transplant Proc* 1997; 29(8):3478-9.
200. Reich DJ, Munoz SJ, Rothstein KD, Nathan HM, Edwards JM, Hasz RD, et al. Controlled non-heart-beating donor liver transplantation. *Transplantation*. 2000; 70(8):1159-66.

201. Otero A, Gómez-Gutiérrez, Suárez F, Arnal F, Fernández-García A, Aguirrezabalaga J, et al. Liver transplantation from Maastricht category 2 non-heart-beating donors. *Transplantation*. 2003; 76(7):1068-73.
202. Fukumori T, Kato, Levi D, Olson L, Nishida S, Ganz S, et al. Use of older controlled non-heart-beating donors for liver transplantation. *Transplantation*. 2003; 75(8):1171-4.
203. Foley DP, Fernandez LA, Levenson G, Chin LT, Krieger N, Cooper JT, et al. Donation after cardiac death: the University of Wisconsin experience with liver transplantation. *Ann Surg*. 2005; 242(5):724-31.
204. Fujita S, Mizuno S, Fujikawa T, Reed AL, Kim RD, Howard RJ, et al. Liver transplantation from donation after cardiac death: a single center experience. *Transplantation*. 2007; 84(1):46-9.
205. Mateo R, Cho Y, Singh G, Stapfer M, Donovan J, Kahn J, et al. Risk factors for graft survival after liver transplantation from donation after cardiac death donors: an analysis of OPTN/UNOS data. *Am J Transplant*. 2006; 6(4):791-6.
206. Alvarez J, del Barrio R, Arias J, Ruiz F, Iglesias J, de Elías R, Yebenes C, et al. Non-heart-beating donors from the streets: an increasing donor pool source. *Transplantation*. 2000; 70(2): 314-7.
207. Filipponi F, De Simone P, Saviozzi A, Bozzi G. Tissue procurement and transplantation: a Tuscany perspective. *Transplant Proc*. 2008; 40(6):1811-3.
208. Alvarez J; Iglesias J, Pulido O, Maldonado L, San Juan G, Sánchez P, Corral E, Medina JC. Type I non-heart-beating donors: policy and results. *Transplant Proc*. 1997; 29(8):3552.
209. Alvarez J, del Barrio MR, Arias J, González M, Córdoba L, Moreno F, et al. Five years of experience with non-heart-beating donors coming from the streets. *Transplant Proc*. 2002; 34(7):2589-90.
210. Alvarez J, del Barrio MR, Arias J, González M, Pérez MJ, Velayos C, et al. Kidney transplantation from non-heart-beating donors: short and long term results. *Transplant Proc* 2002; 34 (7):2591.
211. Matesanz R, Miranda B. Outcome of transplantation of non-heart-beating donor kidneys. *Lancet*. 1995; 346(8966):53.
212. Koostra G, Kievit JK, Heineman E. The non-heart-beating donor. *Br Med Bull*. 1997; 53(4): 844-53.
213. Nicholson ML, Metcalfe MS, White SA, Waller JR, Doughman TM, Horsburgh T, et al. A Comparison of the results of renal transplantation from non-heart-beating, conventional cadaveric and living donors. *Kidney Int*. 2000; 58(6):2585-91.
214. Koostra G, Kievit J, Nederstigt A. Organ donors: heartbeating and non-heartbeating. *World J Surg*. 2002; 26(2):181-4.
215. Sudhindran S, Pettigrew GJ, Drain A, Shrotri M, Watson CJ, Jamieson NV, et al. Outcome of transplantation using kidneys from controlled (Maastricht category 3) non-heart-beating donors. *Clin Transplant*. 2003; 17(2):93-100.
216. Keizer KM, de Fitjer JW, Haase-Kromwijk BJ, Weimar W. Non heart-beating-donor kidneys in the Netherlands: allocation and outcome of transplantation. *Transplantation*. 2005; 79(9):1195-9.
217. Alvarez J, del Barrio MR, Martin M, Rodriguez G, Blesa AL, Ramos J, Nieto M, Martin Santos F. Factors influencing short- and long – term survival of kidneys transplanted from non-heart-beating donors. *Transplant Proc*. 1997; 29(8):3490.
218. Alonso A, Buitron JG, Gomez M, Fernández García A, Fernández Rivera C, Oliver J, et al. Short and long term results from non-heart-beating donors. *Transplant Proc*. 1997; 29 (1-2):1378-80.
219. Escalante Cobo JL, Del Río Gallegos F. Preservación de órganos. *Med Intensiva* 2009; 33(6):282-92.
220. Monbaliu D, Crabbé T, Roskams T, Fevery J, Verwaest C, Pirenne J. Livers from non-heart-beating donors tolerate short periods of warm ischemia. *Transplantation*. 2005; 79(9):1226-30.

221. Soncul H, Oz E, Kalaycioglu S. Role of ischemic preconditioning on ischemia-reperfusion injury of the lung. *Chest*. 1999; 115(6):1672-7.
222. Tremblay LN, Yamashiro T, DeCampos KN, Mestrinho BV, Slutsky AS, Todd TR, et al. Effect of hypotension preceding death on the function of lungs from donors with nonbeating hearts. *J Heart Lung Transplant*. 1996; 15(3): 260-8.
223. Thabut G, Vinatier I, Stern JB, Lesèche G, Lorait P, Fournier M, Mal H. Primary graft failure following lung transplantation. Predictive factors of mortality. *Chest*. 2002; 121(6):1876-82.
224. Chatila WM, Furukawa S, Gaughan JP, Criner GJ. Respiratory failure after lung transplantation. *Chest*. 2003; 123(1):165-73.
225. Alvarez J, del Barrio MR. Transplant coordination as the "keystone" in non-heart-beating donations. *Prog Transplant* 2002; 12(3):181-4.
226. Alvarez J, del Barrio R, Arias J, Cuesta C, Crespo P, Bilbao J, et al. Non Heart-beating donors and emergency health care systems. *Transplant Proc*. 1999; 31(6): 2215-6.
227. Alvarez J, del Barrio R, Arias-Díaz J, Vázquez S, Sánchez A, Iglesias J, et al. Non - Heart - Beating Donors: Estimated Actual Potential. *Transplant Proc*. 2001; 33:1101-3.
228. Marcos Sanchez RC [Tesis doctoral]. Donación en asistolia y Disfunción Primaria del Injerto en el Trasplante Pulmonar de donantes en asistolia. Madrid: Universidad Autónoma de Madrid; 2009.
229. Del Río-Gallegos F, Escalante-Cobo JL, Núñez-Peña JR, Calvo-Manuel E. Donación tras la muerte cardíaca. Parada Cardíaca en el donante en muerte encefálica. *Med Intensiva* 2009; 33(7): 327-35.
230. Woo MS, Maclaughlin EF, Horn MV, Wong PC, Rowland JM, Barr ML, et al. Living donor lobar lung transplantation: the pediatric experience. *Pediatr Transplant* 1998; 2(3): 185-190.
231. Artemiou O, Birsan T, Taghavi S, Eichler I, Wisser W, Wolner E, et al. Bilateral lobar transplantation with the split lung technique. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999; 118(2):369–370.
232. Keshavjee SH, Yamazaki F, Cardoso PF, McRitchie DI, Patterson GA, Cooper JD. A method for safe twelve-hour pulmonary preservation. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1989; 98(4):529-34.
233. Date H, Matsumura A, Manchester JK, Obo H, Lima O, Cooper JM, et al. Evaluation of lung metabolism during successful twenty-four-hour canine lung preservation. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1993;105(3):480-91.
234. Rabanal JM, Ibáñez AM, Mons R, González AM, Carbajo M, Ortega J, et al. Influence of preservation solution on early lung function. *Transplant Proc*. 2003;35(5):1938-39.
235. Gámez P, Córdoba M, Millan I, Madrigal L, Alfageme F, Alvarez R, et al. Improvements in lung preservation: 3 years' experience with a low- potassium dextran solution. *Arch Bronconeumol*. 2005; 41(1):16-9.
236. Miñambres E, Gonzalez Castro A, Rabanal JM, Suberviola B, Ortega FJ, et al. Estudio comparativo de dos soluciones de preservación en la función inicial del trasplante bipulmonar en humanos. *Med Intensiva* 2007; 31(1):1-5.
237. Strüder M, Wilhelmi M, Harringer W, Niedermeyer J, Anssar M, Künsebeck A, et al. Flush perfusion with low potassium dextran solution improves early graft function in clinical lung transplantation. *Eur J Cardiothorac Surg* 2001; 19 (2): 190-4.
238. Müller C, Fürst H, Reichenspurner H, Briegel J, Groh J, Reichart B. Lung procurement by low-potassium dextran and the effect on preservation injury. Munich Lung Transplant Group. *Transplantation* 1999; 68(8):1139-43.

- 239.Varela A, Montero CG, Córdoba M, Antequera A, Pérez M, Tabuenca MJ, et al. Improved distribution of pulmonary flush solution to the tracheobronchial wall in pulmonary transplantation. *Eur Surg Res.* 1997;29(1):1-4.
- 240.Venuta F, Rendina EA, Bui M, Della Rocca G, De Giacomo T, Costa MG, et al. Preimplantation retrograde pneumoplegia in clinical lung transplantation. *J Thorac Cardiovas Surg.* 1999;118(1):107-14.
- 241.Varela A, Córdoba M, Serrano-Fiz S, Burgos R, Montero C, Téllez JC, et al. Early lung allograft function after retrograde and anterograde preservation. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1997; 114(6):1119-20.
- 242.Álvarez A, Salvatierra A, Lama R, Algar J, Cerezo F, Santos F. Preservation with a retrograde second flushing of Eurocollins in clinical lung transplantation. *Transplant Proc.* 1999; 31(1-2):1088-90
- 243.Sleiman Ch, Mal H, Fournier M, Duchatelle JP, Icard P, Groussard O, et al. Pulmonary reimplantation response in single-lung transplantation. *Eur Respir J* 1995; 8(1):5-9.
- 244.Knight SR, Dresler C. Results of lung transplantation. *Semin Thorac Cardiovasc Surg.* 1992; 4(2):107-12.
- 245.Gammie JS, Stukus DR, Pham SM, Hattler BG, Mc Grath MF, Mc Curry KR, et al. Effect of ischemic time on survival in clinical lung transplantation. *Ann Thorac Surg* 1999; 68(6): 2015-20.
- 246.Ueno T, Snell GI, Williams TJ, Kotsimbos TC, Smith JA, Rabinov M, et al. Impact of graft ischemic time on outcomes after bilateral sequential single-lung transplantation. *Ann Thorac Surg* 1999; 67: 1577-82.
- 247.Pearson FG. Lung transplantation: the Toronto experience. *Eur J Cardiothorac Surg.* 1989; 3(1):6-11.
- 248.Cooper JD, Pearson FG, Patterson GA, Todd TRJ, Ginsberg RJ, Goldgerg M, et al. Technique of successful lung transplantation in humans. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1987; 93(2):173-81.
- 249.Patterson GA, Cooper JD, Goldman B, Weisel RD, Pearson FG, Waters PF, et al. Technique of successful clinical double-lung transplantation. *Ann Thorac Surg.* 1988; 45(6):626-33.
- 250.Lau CL, Paterson GA. Technical consideration in lung transplantation. *Chest Surg Clin N Am.* 2003; 13(3):463-83.
- 251.Boasquevisque CH, Yildirim E, Waddel TK, Keshavjee S. Surgical techniques: lung transplant and lung volume reduction. *Proc Am Thorac Soc.* 2009 15;6(1):66-78.
- 252.Denton MD, Magee CC, Sayegh MH. Immunosuppressive strategies in transplantation. *Lancet.* 1999; 353(9158):1083-91.
- 253.Kur F, Reichenspurner H, Meiser BM, Welz A, Fürst H, Müller C, et al. Tacrolimus (FK506) as primary immunosuppressant after lung transplantation. *Thorac Cardiovasc Surg.* 1999; 47(3):174-8.
- 254.Reichenspurner H, Kur F, Treede H, Meiser BM, Welz A, Vogelmeier C, et al. Tacrolimus-based immunosuppressive protocols in lung transplantation. *Transplant Proc.* 1999; 31(1-2):171-2.
- 255.Meiser BM, Pfeiffer M, Schmidt D, Reichenspurner H, Ueberfuhr P, Paulus D, et al. Combination therapy with tacrolimus and mycophenolate mofetil following cardiac transplantation: importance of mycophenolic acid therapeutic drug monitoring. *J Heart Lung Transplant.* 1999; 18(2):143-9.
- 256.Dizon JM, Chen K, Bacchetta M, Argenziano M, Mancini D, Biviano A, et al. A comparison of atrial arrhythmias after heart or double-lung transplantation at a single center: insights into the mechanism of post-operative atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2009 24; 54(22):2043-8.
- 257.Lau CL, Patterson GA, Palmer SM. Critical care aspects of lung transplantation. *J Intensive Care Med.* 2004;19(2):83-104.

- 258.Nielsen TD, Bahnson T, Davis RD, Palmer SM. Atrial fibrillation after pulmonary transplant. *Chest*. 2004 Aug;126(2):496-500.
- 259.Kroshus TJ, Kshetry VR, Hertz MI, Bolman RM 3rd. Deep venous thrombosis and pulmonary embolism after lung transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1995; 110(2):540-4.
- 260.Izbicki G, Bairey O, Shitrit D, Lahav J, Kramer MR. Increased thromboembolic events after lung transplantation. *Chest*. 2006 Feb;129(2):412-6.
- 261.Lyu DM, Zamora MR. Medical complications of lung transplantation. *Proc Am Thorac Soc*. 2009; 6(1):101-7.
- 262.González Castro A, Llorca J, Suberviola Cañas B, Fernández-Miret B, Zurbano F, Miñambres E. Insuficiencia renal aguda y trasplante pulmonar: incidencia, correlación con patología renal posterior y valor pronóstico. *Arch Bronconeumol*. 2008; 44(7):353-9.
- 263.Mateen FJ, Dierkhising RA, Rabinstein AA, van de Beek D, Wijdicks EF. Neurological complications following adult lung transplantation. *Am J Transplant*. 2010;10(4):908-14.
- 264.Zivković SA, Jumaa M, Barisić N, McCurry K. Neurologic complications following lung transplantation. *J Neurol Sci*. 2009; 280(1-2):90-3.
- 265.Herrington CS, Soon JP, Shumway SJ. Problemas específicos de cuidados críticos en los receptores de trasplante cardíaco, de corazón-pulmón y de pulmón. En: Irwin y Rippe, coordinadores. *Medicina Intensiva 5ta ed*. Madrid: Marban; 2005. p 2112-19.
- 266.Paul S, Escareno CE, Clancy K, Jaklitsch MT, Bueno R, Lautz DB. Gastrointestinal complications after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2009; 28(5):475-9.
- 267.Miller CB, Malaisrie SC, Patel J, Garrity E, Vigneswaran WT, Gamelli RL. Intraabdominal complications after lung transplantation. *J Am Coll Surg*. 2006; 203(5):653-60.
- 268.Gilljam M, Chaparro C, Tullis E, Chan C, Keshavjee S, Hutcheon M. GI complications after lung transplantation in patients with cystic fibrosis. *Chest*. 2003; 123(1):37-41.
- 269.Goldberg HJ, Hertz MI, Ricciardi R, Madoff RD, Baxter NN, Bullard KM. Colon and rectal complications after heart and lung transplantation. *J Am Coll Surg*. 2006; 202(1):55-61.
- 270.Bravo C, Gispert P, Borro JM, de la Torre M, Cifrián Martínez JM, Fernández Rozas S, et al. MITOS Study Group. Prevalence and management of gastrointestinal complications in lung transplant patients: MITOS study group. *Transplant Proc*. 2007; 39(7):2409-12.
- 271.Hopkins PM, Aboyoun CL, Chhajed PN, Malouf MA, Plit ML, Rainer SP, et al. Prospective analysis of 1235 transbronchial lung biopsies in lung transplant recipients. *J Heart Lung Transplant*. 2002; 21(10):1062-7.
- 272.Chakinala MM, Trulock EP. Acute allograft rejection after lung transplantation: diagnosis and therapy. *Chest Surg Clin N Am*. 2003; 13(3):525-42.
- 273.Reilly JJ, Trulock EP, Hollingsworth H. Evaluation and treatment of acute lung transplant rejection [monografía en internet]. Waltham (MA): UpToDate;2009 [acceso 28 noviembre 2009]. Disponible en: <http://www.uptodate.com/>
- 274.Ward S, Müller NL. Pulmonary complications following lung transplantation. *Clin Radiol*. 2000; 55(5):332-9.
- 275.Bjørtuft O, Johansen B, Boe J, Foerster A, Holter E, Geiran O. Daily home spirometry facilitates early detection of rejection in single lung transplant recipients with emphysema. *Eur Respir J*. 1993; 6(5):705-8.
- 276.Hasegawa T, Iacono AT, Yousem SA. The anatomic distribution of acute cellular rejection in the allograft lung. *Ann Thorac Surg*. 2000; 69(5):1529-31.

277. Stewart S, Fishbein MC, Snell GI, Berry GJ, Boehler A, Burke MM, et al. Revision of the 1996 working formulation for the standardization of nomenclature in the diagnosis of lung rejection. *J Heart Lung Transplant*. 2007; 26(12):1229-42.
278. Sharples LD, McNei K, Stewart S, Wallwork J. Risk factors for bronchiolitis obliterans: a systematic review of recent publications. *J Heart Lung Transplant*. 2002; 21(2):271-81.
279. Heng D, Sharples LD, McNeil K. Bronchiolitis obliterans syndrome: incidence, natural history, prognosis, and risk factors. *J Heart Lung Transplant*. 1998;17(12):1255-63.
280. Estenne M, Maurer JR, Boehler A, Egan JJ, Frost A, Hertz M, et al. Bronchiolitis obliterans syndrome 2001: an update of the diagnostic criteria. *J Heart Lung Transplant*. 2002; 21(3):297-310.
281. Lee JC, Christie JD. Primary graft dysfunction. *Proc Am Thorac Soc*. 2009 15; 6(1):39-46.
282. Christie JD, Carby M, Bag R, Corris P, Hertz M, Weill D; ISHLT Working Group on Primary Lung Graft Dysfunction. Report of the ISHLT Working Group on Primary Lung Graft Dysfunction part II: definition. A consensus statement of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2005; 24(10):1454-9.
283. King RC, Binns OA, Rodríguez F, Kanithanon RC, Daniel TM, Spotnitz WD, et al. Reperfusion injury significantly impacts clinical outcome after pulmonary transplantation. *Ann Thorac Surg* 2000; 69 (6): 1681-5.
284. Christie JD, Sager JS, Kimmel SE, Ahya VN, Gaughan C, Blumenthal NP, et al. Impact of primary graft failure on outcome following lung transplantation. *Chest* 2005; 127(1):161-5.
285. Christie JD, Bavaria JE, Palevsky HI, Blumenthal NP, Kaiser LR, Kotloff RM. Primary graft failure following lung transplantation. *Chest* 1998; 114(1):51-60.
286. Khan SU, Salloum J, O'Donovan PB, Mascha EJ, Mehta AC, Matthay MA, et al. Acute pulmonary edema after lung transplantation. The pulmonary reimplantation response. *Chest* 1999; 116(1):187-94.
287. Fisher AJ, Wardle J, Dark JH, Corris PA. Non-immune acute graft injury after lung transplantation and the risk of subsequent bronchiolitis obliterans syndrome (BOS). *J Heart Lung Transplant* 2002; 21(11):1206-12.
288. Meyers BF, De la Morena M, Sweet SC, Trulock EP, Guthrie TJ, Mendeloff EN, et al. Primary graft dysfunction and other selected complications of lung transplantation: a single-center experience of 983 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005; 129(6):1421-9.
289. Christie JD, Ahya VN, Sager JS, Pochettino A, DeMissie E, Zhou L, Kotloff RM. ISHLT PGD grade predicts differential mortality following lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2005; 24(suppl1):s71.
290. Van De Wauwer C, Van Raemdonck DEM, Coosemans W, Decker G, De Leyn P, Dupont L, et al. Risk factors for primary graft dysfunction after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2007; 26(suppl 1):s98.
291. Hachem RR, Yusef RD, Patterson GA, Trulock EP. Impact of primary graft dysfunction on bronchiolitis obliterans syndrome after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2007; 26(suppl 1):s109.
292. Hadjiliadis D, Lingaraju R, Mendez J, Blumenthal NP, Ahya VN, Sager JS, et al. Primary graft dysfunction and development of bronchiolitis obliterans syndrome in lung transplant recipients. *J Heart Lung Transplant* 2007; 26(suppl 1):s66.

293. Prekker ME, Nath DS, Walker R, Johnson AC, Hertz MI, Herrington CS, et al. Validation of the proposed International Society for Heart and Lung Transplantation grading system for primary graft dysfunction after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2006; 25(4):371-8.
294. Shargall Y, Guenther G, Ahya VN, Ardehali A, Singhal A, Keshavjee S; ISHLT Working Group on Primary Lung Graft Dysfunction. Report of the ISHLT Working Group on Primary Lung Graft Dysfunction part VI: treatment. *J Heart Lung Transplant*. 2005; 24(10):1489-500.
295. Arcasoy SM, Fisher A, Hachem RR, Scavuzzo M, Ware LB; ISHLT Working Group on Primary Lung Graft Dysfunction. Report of the ISHLT Working Group on Primary Lung Graft Dysfunction part V: predictors and outcomes. *J Heart Lung Transplant*. 2005; 24(10):1483-8.
296. de Perrot M, Bonser RS, Dark J, Kelly RF, McGiffin D, Menza R, Pajaro O, Schueler S, Verleden GM; ISHLT Working Group on Primary Lung Graft Dysfunction. Report of the ISHLT Working Group on Primary Lung Graft Dysfunction part III: donor-related risk factors and markers. *J Heart Lung Transplant*. 2005; 24(10):1460-7.
297. Barr ML, Kawut SM, Whelan TP, Girgis R, Böttcher H, Sonett J, et al; ISHLT Working Group on Primary Lung Graft Dysfunction. Report of the ISHLT Working Group on Primary Lung Graft Dysfunction part IV: recipient-related risk factors and markers. *J Heart Lung Transplant*. 2005; 24(10):1468-82.
298. Rabanal J, Mons R, Zurbano F, Ruiz I, Alcívar J, Ortega J. Edema postimplante en el trasplante pulmonar. Isquemia-reperfusión o edema hidrostático. *Rev Esp Anesthesiol Reanim*. 2001; 48(3):146-50.
299. De Perrot M, Keshavjee S. Lung preservation. *Chest Surg Clin N Am*, 2003; 13(3):443-462.
300. Padilla AM, Padilla JD. Estado actual de la preservación pulmonar. *Arch Bronconeumol* 2004; 40(2): 86-93.
301. Ochs M, Nenadic I, Fehrenbach A, Albes JM, Wahlers T, Richter J, Fehrenbach H. Ultrastructural alterations in intralveolar surfactant after experimental ischemia and reperfusion. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160(2):718-24.
302. Andrade RS, Solien EE, Wangenstein OD, Tsai MY, Kshetry VR, Bolman RM 3rd. Surfactant dysfunction in lung preservation. *Transplantation*. 1995; 60(6):536-41.
303. Salvatierra A, Velasco F, Rodriguez M, et al. Antithrombin III prevents early pulmonary dysfunction after lung transplantation in the dog. *Am J Respir Crit Med Care* 2001; 104(24):2975-80.
304. Kermeen FD, McNeil KD, Fraser JF, McCarthy J, Ziegenfuss MD, Mullany D, et al. Resolution of severe ischemia-reperfusion injury post-lung transplantation after administration of endobronchial surfactant. *J Heart Lung Transplant*. 2007; 26(8):850-6.
305. Keshavjee S, Davis RD, Zamora MR, de Perrot M, Patterson GA. A randomized, placebo-controlled trial of complement inhibition in ischemia-reperfusion injury after lung transplantation in human beings. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2005; 129(2):423-8.
306. Mattner F, Fischer S, Weissbrodt H, Chaberny IF, Sohr D, Gottlieb J, et al. Post-operative nosocomial infections after lung and heart transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2007; 26(3):241-9.
307. Bonde PN, Patel ND, Borja MC, Allan SH, Barreiro CJ, Williams JA, et al. Impact of donor lung organisms on post-lung transplant pneumonia. *J Heart Lung Transplant*. 2006; 25(1):99-105.
308. Gavalda J, Román A. Infección en el trasplante pulmonar. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2007 Dec; 25(10):639-50.
309. Remund KF, Best M, Egan JJ. Infections relevant to lung transplantation. *Proc Am Thorac Soc*. 2009; 6(1):94-100.

310. Carreño MC, Ussetti P, Varela A, Mendaza P, Daza R, Ferreiro MJ, et al. Infección en el trasplante pulmonar. Arch Bronconeumol. 1996; 32(9):442-6.
311. Borro JM, Vicente R, Tarazona V, París F, Gobernado M. Aproximación a la infección bacteriana en el trasplante pulmonar. Rev Clin Esp. 1995; 195:22-6.
312. Kroshus TJ, Kshetry VR, Savik K, John R, Hertz MI, Bolman RM 3rd. Risk factors for the development of bronchiolitis obliterans syndrome after lung transplantation. J Thorac Cardiovasc Surg. 1997; 114(2):195-202.
313. Reilly J, Trulock EP, Hollingsworth H. Chronic lung transplant rejection: Bronchiolitis Obliterans [monografía en internet]. Waltham (MA): UpToDate;2009 [acceso 26 diciembre 2009]. Disponible en: <http://www.uptodate.com/>
314. Trulock EP, Hirsch MS, Thorner AR. Cytomegalovirus infection in lung transplant recipients [monografía en internet]. Waltham (MA): UpToDate;2007 [acceso 26 diciembre 2009]. Disponible en: <http://www.uptodate.com/>
315. Monforte V, Román A, Gavalda J, López R, Pou L, Simó M, et al. Nebulized amphotericin B concentration and distribution in the respiratory tract of lung-transplanted patients. Transplantation. 2003; 75(9):1571-4.
316. Borro JM, Solé A, de la Torre M, Pastor A, Fernandez R, Saura A, et al. Efficiency and safety of inhaled amphotericin B lipid complex (Abelcet) in the prophylaxis of invasive fungal infections following lung transplantation. Transplant Proc. 2008; 40(9):3090-3.
317. Calvo V, Borro JM, Tarazona V, Morcillo A, París F. Antifungal prophylaxis in early postoperative period in lung transplantation. Chest. 1999; 115(5):1301-4.
318. Ferrer J, Roldán J, Román A, Bravo C, Monforte V, et al. Acute and chronic pleural complications in lung transplantation. J Heart Lung Transplant. 2003; 22 (11):1217-25.
319. Herridge MS, de Hoyos AL, Chaparro C, Winton TL, Kesten S, Maurer JR. Pleural complications in lung transplant recipients. J Thorac Cardiovasc Surg. 1995; 110(1):22-6.
320. Gómez FJ, Planas A, Ussetti P, Tejada JJ, Varela A. Factores pronósticos de morbilidad en el postoperatorio inmediato del trasplante pulmonar. Arch Bronconeumol. 2003; 39(8):353-60.
321. Gammie JS, Cheul Lee J, Pham SM, Keenan RJ, Weyant RJ, Hattler BG, et al. Cardiopulmonary bypass is associated with early allograft dysfunction but not death after double-lung transplantation. J Thorac Cardiovasc Surg. 1998;115(5):990-7.
322. Trulock EP, Flaherty KR, Hollingsworth H. Noninfectious complications following lung transplantation [monografía en internet]. Waltham (MA): UpToDate;2009 [acceso 24 diciembre 2009]. Disponible en: <http://www.uptodate.com/>
323. Abid Q, Nkere UU, Hasan A, Gould K, Forty J, Corris P, et al. Mediastinitis in heart and lung transplantation: 15 years experience. Ann Thorac Surg. 2003; 75(5):1565-71.
324. Couraud L, Nashef SAM, Nicolini P, Jougon J. Classification of airway anastomotic healing. Eur J Cardiothorac Surg. 1992; 6(9):496-7.
325. Shennib H, Massard G. Airway complications in lung transplantation. Ann Thorac Surg. 1994; 57(2):506-11.
326. Santacruz JF, Mehta AC. Airway complications and management after lung transplantation: ischemia, dehiscence, and stenosis. Proc Am Thorac Soc. 2009 Jan 15; 6(1):79-93
327. Hachem RR, Meyers BF, Yusef RD, Pattersson A, Trulock EP. Airway complications after Lung transplantation: Incidence and Risk factors in Contemporary Series. J Heart Lung Transplant. 2008; 27(Suppl 1):s107.

- 328.Samano MN, Minamoto H, Junqueira JJ, Yamaçake KG, Gomes HA, Mariani AW, et al. Bronchial complications following lung transplantation. *Transplant Proc.* 2009; 41(3):921-6.
- 329.Fadel E, de Perrot M, Pierre A, Waddell T, Chaparro C, Hutcheon M, et al. Factors Affecting Airway Complications after Lung Transplantation : A single-Center Experience of 460 Patients. *J Heart Lung Transplant.* 2008; 27(Supplem 1): s106-s107.
- 330.Moreno P, Alvarez A, Algar FJ, Cano JR, Espinosa D, Cerezo F, et al. Incidence, management and clinical outcomes of patients with airway complications following lung transplantation. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2008 Dec;34(6):1198-205.
- 331.Mercier O, Fadel E, Ladurie FL, Cerrina J, Mussot S. Early Surgical Complications affect Outcome after Lung and Heart-Lung Transplantations. *J Heart Lung Transplant.* 2010; 29(supplem 1): s132.
- 332.Weder W, Inci I, Korom S, Kestenholz PB, Hillinger S, Eich C, et al. Airway complications after lung transplantation: risk factors, prevention and outcome. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2009 Feb;35(2):293-8.
- 333.Schmid RA, Boehler A, Speich R, Frey HR, Russi EW, Weder W. Bronchial anastomotic complications following lung transplantation: still a major cause of morbidity? *Eur Respir J.* 1997 Dec; 10(12):2872-5.
- 334.Hasegawa T, Iacono AT, Orons PD, Yousem SA. Segmental non-anastomotic bronchial stenosis after lung transplantation. *Ann Thoracic Surg.* 2000; 69:1020-4.
- 335.Chen F, Aoyama A, Kondo N, Fujinaga T, Shoji T, Omasa M, et al. Sternal wound dehiscence after transverse thoracosternotomy for bilateral lung transplantation: report of a case. *Surg Today.* 2008; 38(10):942-4.
- 336.Ferdinande P, Bruyninckx F, Van Raemdonck D, Daenen W, Verleden G; Leuven Lung Transplant Group. Phrenic nerve dysfunction after heart-lung and lung transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2004; 23(1):105-9.
- 337.Maziak DE, Maurer JR, Kesten S. Diaphragmatic paralysis: a complication of lung transplantation. *Ann Thorac Surg.* 1996; 61(1):170-3.
- 338.Atkins BZ, Trachtenberg MS, Prince-Petersen R, Vess G, Bush EL, Balsara KR, et al. Assessing oropharyngeal dysphagia after lung transplantation: altered swallowing mechanisms and increased morbidity. *J Heart Lung Transplant.* 2007; 26(11):1144-8.
- 339.Hadjiliadis D, Duane Davis R, Steele MP, Messier RH, Lau CL, Eubanks SS, et al. Gastroesophageal reflux disease in lung transplant recipients. *Clin Transplant.* 2003; 17(4):363-8.
- 340.Hartwig MG, Cantu E, Appel JZ, Woreta H, Palmer SM, Davis RD. Non alloimmune injury mediated by gastroesophageal reflux precipitates alloimmune injury in lung transplant patients. *J Heart Lung Transplant.* 2004; 23:s43.
- 341.Buell JF, Gross TG, Woodle ES. Malignancy after transplantation. *Transplantation* 2005; 80(Suppl 2): s254-s264.
- 342.Penn I. Post-transplant malignancy: the role of immunosuppression. *Drug Saf* 2000; 23(2):101-113.
- 343.Amital A, Shitrit D, Raviv Y, Bendayan D, Sahar G, Bakal I, Kramer MR. Development of malignancy following lung transplantation. *Transplantation* 2006; 81(4):547–551.
- 344.Anile M, Venuta F, Diso D, De Giacomo T, Rendina EA, Rolla M, et al. Malignancies following lung transplantation. *Transplant Proc* 2007; 39(6):1983–1984.
- 345.Nalesnik MA. The diverse pathology of post-transplant lymphoproliferative disorders: the importance of a standardized approach. *Transpl Infect Dis* 2001; 3(2):88–96.
- 346.Reams BD, McAdams HP, Howell DN, Steele MP, Davis RD, Palmer SM. Posttransplant lymphoproliferative disorder: incidence, presentation, and response to treatment in lung transplant recipients. *Chest* 2003;124(4):1242-49.

347. Gao SZ, Chaparro SV, Perlroth M, Montoya JG, Miller JL, DiMiceli S, et al. Post-transplantation lymphoproliferative disease in heart and heart-lung transplant recipients: 30-year experience at Stanford University. *J Heart Lung Transplant* 2003; 22(5):505-14.
348. Paranjothi S, Yusef RD, Kraus MD, Lynch JP, Patterson GA, Trulock EP. Lymphoproliferative disease after lung transplantation: comparison of presentation and outcome of early and late cases. *J Heart Lung Transplant* 2001; 20(10):1054-63.
349. Hsi ED, Singleton TP, Swinnen L, Dunphy CH, Alkan S. Mucosa associated lymphoid tissue-type lymphomas occurring in post-transplantation patients. *Am J Surg Pathol* 2000;24(1):100-106.
350. McFarlane R, Hurst S, Sabath D, George E, Argenyi Z. A rare case of plasmacytoma-like post-transplant lymphoproliferative disorder presenting in the skin of a lung transplant patient. *J Cutan Pathol* 2008; 35(6):599-602.
351. Ho M. Risk factors and pathogenesis of posttransplant lymphoproliferative disorders. *Transplant Proc* 1995; 27:38-40.
352. Tsai DE, Douglas L, Andreadis C, Vogl DT, Arnoldi S, Kotloff R, et al. EBV PCR in the diagnosis and monitoring of posttransplant lymphoproliferative disorder: results of a two-arm prospective trial. *Am J Transplant* 2008; 8:1016-1024.
353. Lau CL, Patterson GA, Palmer SM. Critical care aspects of lung transplantation. *J Intensive Care Med*. 2004; 19(2):83-104.
354. Abellán J, Alcazar JM, Aranda P, Barrios V, Calvo C, Coca A, et al. Hipertensión arterial. Definición. *Epidemiología. Hipertensión*. 2005;22(Supl 2):3-8.
355. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, et al. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens*. 2007; 25(6):1105-87.
356. Marrugat J, Elosua R y Martí H. Epidemiología de la cardiopatía isquémica en España: estimación del número de casos y de las tendencias entre 1997 y 2005. *Rev Esp Cardiol* 2002; 55(4):337-46.
357. Medrano Alberio MJ, Boix Martínez R, Cerrato Crespán E, Ramírez Santa-Pau M. Incidencia y prevalencia de cardiopatía isquémica y enfermedad cerebrovascular en España: revisión sistemática de la literatura. *Rev esp salud pública* 2006; 80(1):5-15.
358. Jiménez Ruiz CA, Barrueco Ferrero M, Solano Reina S, Torrecilla García M, Domínguez Grandal F, Díaz-Maroto Muñoz JL, et al. Recomendaciones en el abordaje diagnóstico y terapéutico del tabaquismo. Documento de consenso. *Arch Bronconeumol* 2003;39(1):35-41.
359. Tratamiento de las dislipemias en atención primaria. Fernández Calvo MA, Fernández Calvo O, Charlín Pato G. *FAP* 2006; 4(3):85-9.
360. Pocovi Mieras M, Mozas Alonso P, Cía Gómez P. Hiperlipidemias: concepto, clasificación y mecanismo etiopatogénico. *Hiperlipidemias primarias. Medicine*. 2004; 9(18):1089-1104.
361. Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, et al. Harrison. Principios de Medicina Interna. 17a ed. Madrid: Mc Graw Hill. Interamericana de España, S. A. U. 2009.
362. Criterios de selección del donante de órganos respecto a la transmisión de infecciones 2ª edición [monografía en internet]. Documento de consenso ONT-GESITRA 2004 [acceso 26 noviembre 2009]. Disponible en: <http://www.seimc.org/>
363. Ayats-Ardite J, Cisneros-Herreros JM, Pérez-Sáenz JL, de la Torre-Cisneros J. Evaluación de las Enfermedades Infecciosas en el candidato a un trasplante de órgano sólido. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2002; 20(9):448-61.

364. Tschopp O, Boehler A, Speich R, Weder W, Seifert B, Russi EW, et al. Osteoporosis before lung transplantation: association with low body mass index, but not with underlying disease. *Am J Transplant*. 2002; 2(2):167-72.
365. Spira A, Gutierrez C, Chaparro C, Hutcheon MA, Chan CK. Osteoporosis and lung transplantation: a prospective study. *Chest*. 2000; 117(2):476-81.
366. Galiè N, Torbicki A, Barst R, Darteville P, Haworth S, Higenbottam T, et al. Grupo de Trabajo sobre el diagnóstico y tratamiento de la Hipertensión Arterial Pulmonar de la Sociedad Europea de Cardiología. Guías de Práctica Clínica sobre el diagnóstico y tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar. *Rev Esp Cardiol*. 2005; 58(5):523-66.
367. The Criteria Committee of the New York Heart Association. Nomenclature and Criteria for Diagnosis of Diseases of the Heart and Great Vessels. 9th ed. Boston, Mass: Little, Brown & Co; 1994:253-256.
368. Sánchez-Fernández P, Mier y Díaz J, Castillo-Gonzalez A, Blanco-Benavides R, Zárate-Castillo J. Factores de riesgo para dehiscencia de herida quirúrgica. *Cir Ciruj* 2000; 68: 198-203.
369. Sahn SA. Enfermedad pleural en el paciente crítico. En: Irwin y Rippe, coordinadores. *Medicina Intensiva* 5ta ed. Madrid: Marban; 2005. p 664-81.
370. Garner JS, Jarvis WR, Emori TG, Horan TC, Hughes JM. CDC definitions of nosocomial infections. In Olmsted RN, editor. *APIC infection control applied epidemiology: principles and practice*. St Louis: Mosby; 1996. p A1-A20.
371. Hamdan AL, Moukarbel RV, Farhat F, Obeid M. Vocal cord paralysis after open-heart surgery. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2002; 21(4):671-4.
372. de Manuel Moreno J, Costero Pastor B, Sandoval Martínez A, Villafruela Cives M, Bejarano Redondo L, Tabernero Da Veiga S, et al. Insuficiencia hepática aguda grave. *Revista de la ACAD*, 2009; 25(2): 53-58.
373. Mosenthal AC, Rice PE. Isquemia mesentérica. En: Irwin y Rippe, coordinadores. *Medicina Intensiva* 5ta ed. Madrid: Marban; 2005. p 1820-25.
374. Julian Jinenez A. coordinador. *Manual de Protocolos y Actuación en Urgencias para Residentes*. Toledo: Complejo Hospitalario de Toledo; 2001.
375. Blanco Echevarria A, Cea Clavo L, García Gil ME, Menassa A, Moreno Cuerda VJ, Muñoz Delgado G, Olalla J, Varona JF. *Manual de Diagnóstico y Terapéutica Médica* 5ta ed. Madrid: Departamento de Medicina Interna Hospital "12 de Octubre" madrid; 2003.
376. Bella IR, Chad DA. Neuropatías y Miopatías en la Unidad de Cuidados Intensivos. En: Irwin y Rippe, coordinadores. *Medicina Intensiva* 5ta ed. Madrid: Marban; 2005. p 2053-61.
377. Lippa CF, Moonis M. Anoxia/Isquemia generalizada del sistema nervioso. En: Irwin y Rippe, coordinadores. *Medicina Intensiva* 5ta ed. Madrid: Marban; 2005. p 2024-27.
378. Braunwald E, Zipes DP, Libby P. *Braunwald's Cardiología. El libro de la medicina cardiovascular*. Madrid: Marban Libros SL; 2004.
379. ATS Board of directors and the IDSA Guideline Committee of the American Thoracic Society and the Infectious Diseases Society of America. Guidelines for the management of adults with Hospital-acquired, Ventilator-associated, and Healthcare-associated Pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171(4): 388-416.
380. Villamor León J. *Neumología. Colección Pregrado Neumología* 2da ed. Madrid: Luzan SA; 1996.
381. Lopera G, Huikuri HV, Makikallio TH, Castellanos A, Myerburg RJ. Muerte súbita isquémica: análisis crítico de los marcadores de riesgo. *Rev Esp Cardiol*. 2000; 53(4): 568-78.

382. Marrugat J, Elosua R, Gil M. Muerte súbita (I). Epidemiología de la muerte súbita cardíaca en España. *Rev Esp Cardiol.* 1999; 52(9):717-25.
383. Ministerio de Sanidad y Consumo. Encuesta nacional de Salud. Notas de Prensa. Instituto Nacional de Estadística. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 2006.
384. Organización Nacional de Trasplantes [sede web]. Madrid: ONT; 2010 [acceso mayo 2010]. Dossier Pulmonar 2009. Disponible en: <http://www.ont.es/infesp/Paginas/Memorias.aspx>
385. Rodríguez NS, Barrasa JL, González MA, García AL, Caballero JA, García AT, Gilart JF. Valoración de la lesión de isquemia-repercusión y del rechazo agudo precoz en el trasplante pulmonar experimental con tiempo de isquemia prolongado. *Arch Bronconeumol.* 2007; 43(7):373-7.
386. Kang CH, Cypel M, Sato M, Yeung J, de Perrot M, Waddell TK, et al. Donor Lungs after cardiac death have a decreased inflammatory cytokines profile compared to lungs from brain dead donors. *J Heart Lung Transplant.* 2009; 28(2) (supplem 1): s149.
387. Bhorade SM, Vigneswaran W, McCabe MA, Garrity ER. Liberalization of donor criteria may expand the donor pool without adverse consequence in lung transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2000 ;19(12):1199-204.
388. Sundaresan S, Semenkovich J, Ochoa L, Richardson G, Trulock EP, Cooper JD, et al. Successful outcome of lung transplantation is not compromised by the use of marginal donor lungs. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1995; 109(6):1075-80.
389. Thabut G, Nal H, Cerrina J, et al. Influence of donor characteristics on outcome after lung transplantation: a multicenter study. *J Heart Lung Transplant* 2005; 24: 1347-53.
390. Puskas JD, Winton TL, Miller JD, et al. Unilateral donor lung dysfunction does not preclude successful contralateral single lung transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992; 103(5):1015-8.
391. Naranjo Gozalo S. [Tesis doctoral]. Estudio de factores de riesgo de mortalidad precoz en los pacientes sometidos a trasplante pulmonar en el Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander: Universidad de Cantabria. Facultad de Medicina. Cantabria; 2008.
392. De Perrot M, Chaparro C, McRae K, et al. Twenty year experience of lung transplantation at a single center: influence of recipient diagnosis on long-term survival. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004; 127: 1493-501.
393. Burton CM, Milman N, Carlsen J, et al. Copenhagen National Lung Transplant Group. The Copenhagen National Lung Transplant Group: survival after single lung, double lung, and heart-lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2005; 24(11):1834-43.
394. Sekine Y, Waddell TK, Matte-Martyn A, et al. Risk quantification of early outcome after lung transplantation: donor, recipient, operative, and posttransplant parameters. *J Heart Lung Transplant* 2004; 23:96-104.
395. Mulligan M.S, Shearon T.H, Weill D, et al. Heart and Lung transplantation in the United States, 1997-2006. *Am J Transplant* 2008; 8(2): 977-987.
396. Kreis G. [Tesis doctoral]. Factores de riesgo de mortalidad precoz en Trasplante Pulmonar. Barcelona: Universidad Autónoma de Barcelona. Departamento de Cirugía. Barcelona; 2006.
397. Charman SC, Sharples LD, McNeil KD, Wallwork J. Assessment of survival benefit after lung transplantation by patient diagnosis. *J Heart Lung Transplant.* 2002 ;21(2):226-32.
398. Harringer W, Wiebe K, Strüberg M, et al. Lung transplantation: 10 years experience. *Eur J Cardiothorac Surg* 1999; 16:546-554.

399. Whelan TPM, Dunitz JM, Kelly RF, Edwards LB, Herrington CS, Hertz MI, Dahlberg PS. Effect of preoperative pulmonary artery pressure on early survival after lung transplantation for idiopathic pulmonary fibrosis. *J Heart Lung Transplant* 2005; 24(9):1269-74.
400. Laporta R, Ussetti P, Mora G, López C, Gómez D, de Pablo A, et al. Clinical and Functional Characteristics of Patients Prior to Lung Transplantation: Report of Experience at the Clínica Puerta de Hierro. *Arch Bronconeumol.* 2008;44(8):424-7.
401. Shane E, Silverberg SJ, Donovan D, Papadopoulos A, Staron RB, Adesso V, et al. Osteoporosis in lung transplantation candidates with end-stage pulmonary disease. *Am J Med* 1996; 101(3):262-9.
402. McAnally KJ, Valentine VG, LaPlace SG, Mc Fadden PM, Seoane L, Taylor DE. Effect of pre-transplantation prednisone on survival after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2006; 25(1):67-74.
403. Park SJ, Nguyen DQ, Savik K, Hertz MI, Bolman RM. Pre-transplant corticosteroid use and outcome in lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2001 Mar; 20(3):304-9.
404. Barrio J, Vicente R, Ramos F, García J, Calvo V, Montero R. Trasplante pulmonar a pacientes en ventilación mecánica pretrasplante. *Rev. Esp. Anestesiología. Reanim.* 2002; 49: 44-47.
405. Saeto WY, Kreisel D, Karakousis CG. Cardiopulmonary bypass for bilateral sequential lung transplantation in patients with chronic obstructive pulmonary disease without adverse effect on lung function or clinical outcome. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002; 124: 241-9.
406. Cassivi SD, Meyers BF, Battafarano RJ, et al. Thirteen-year experience in lung transplantation for emphysema. *Ann Thorac Surg* 2002; 74:1663-1669.
407. Van de Wauwer C, Van Raemdonck D, Verleden GM, Dupont L, De Leyn P, Coosemans W, et al. Risk factors for airway complications within the first year after lung transplantation. *Eur J Cardiothorac Surg* 2007; 31(4):703-711.
408. Murthy SC, Blackstone EH, Gildea TR, Gonzalez GV, Feng J, Budev M, et al. Impact of anastomotic airway complications after lung transplantation. *Ann Thorac Surg* 2007; 84:401-9.
409. Aigner C, Jaksch P, Seebacher G, Neuhauser P, Marta G, Wisser W, et al. Single running suture--the new standard technique for bronchial anastomoses in lung transplantation. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2003;23(4):488-93.
410. Chhajed PN, Malouf MA, Tamm M, Spratt P, Glanville AR. Interventional bronchoscopy for the management of airway complications following lung transplantation. *Chest* 2001; 120:1894-1899.
411. Ruttman E, Ulmer H, Marchese M, Dunst K, Geltner C, Margreiter R, et al. Evaluation of factors damaging the bronchial wall in lung transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2005; 24(3):275-81.
412. Lima O, Cooper JD, Peters WJ, Ayabe H, Townsend E, Luk SC, et al. Effects of methylprednisolone and azathioprine on bronchial healing following lung autotransplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1981; 82(2):211-5.
413. De Gracia J, Culebras M, Alvarez A, Catalán E, De la Rosa D, Maestre J, et al. Bronchoscopic balloon dilatation in the management of bronchial stenosis following lung transplantation. *Respir Med.* 2007; 101(1):27-33.
414. Garfein ES, McGregor CC, Galantowicz ME, Schulman LL. Deleterious effects of telescoped bronchial anastomosis in single and bilateral lung transplantation. *Ann Transplant.* 2000;5(1):5-11.
415. Samano MN, Saka JA, Caramori ML, Pêgo-Fernandes PM, Jatene FB. Fatal bronchovascular fistula after a single lung transplantation: a case report. *Clinics.* 2009; 64(10):1031-3.
416. Paradela M, González D, Parente I, Fernández R, De La Torre MM, Delgado M, et al. Surgical risk factors associated with lung transplantation. *Transplant Proc.* 2009; 41(6):2218-20.

- 417.Sheridan PH Jr, Cheriyan A, Doud J, Dornseif SE, Montoya A, Houck J, et al. Incidence of phrenic neuropathy after isolated lung transplantation. The Loyola University Lung Transplant Group. J Heart Lung Transplant. 1995; 14(4):684-91.
- 418.Nan DN, Fernández-Ayala M, Fariñas-Alvarez C, Mons R, Ortega FJ, González-Macías J, et al. Nosocomial infection after lung surgery: incidence and risk factors. Chest. 2005; 128(4):2647-52.
- 419.Burns KE, Iacono AT. Incidence of clinically unsuspected pulmonary embolism in mechanically ventilated lung transplant recipients. Transplantation 2003; 76(6):964-968.
- 420.Burns KE, Iacono AT. Pulmonary embolism on postmortem examination: an under-recognized complication in lung-transplant recipients? Transplantation 2004; 77(5):692-698.
- 421.Miñambres E, Zurbano F, Naranjo S, Llorca J, Cifrián JM, González-Castro A. Mortality analysis of patients undergoing lung transplantation for emphysema. Arch Bronconeumol. 2009; 45(7):335-40.
- 422.Rocha PN, Rocha AT, Palmer SM, Davis RD, Smith SR. Acute renal failure after lung transplantation: incidence, predictors and impact on perioperative morbidity and mortality. Am J Transplant. 2005; 5(6):1469-76.
- 423.Mayo-Moldes M, Villalaín-Pérez C, Vicente-Guillén R, Ramos-Briones F, Calvo-Medina V, et al. Trasplante pulmonar por enfisema: análisis retrospectivo de 65 pacientes. Med Clin (Barc). 2005;125(16):618-21
- 424.Smith PC, Slaughter MS, Petty MG, Shumway SJ, Kshetry VR, Bolman RM 3rd. Abdominal complications after lung transplantation. J Heart Lung Transplant. 1995; 14(1 Pt 1):44-51.
- 425.Wekerle T, Klepetko W, Wisser W, Senbaklavaci O, Artemiou O, Zuckermann A, et al. Incidence and outcome of major non-pulmonary surgical procedures in lung transplant recipients. Eur J Cardiothorac Surg. 1997;12(5):718-23.
- 426.Goldstein LS, Haug MT 3rd, Perl J 2nd, Perl MK, Maurer JR, Arroliga AC, et al. Central nervous system complications after lung transplantation. J Heart Lung Transplant 1998;17(2):185-191.
- 427.Christie JD, Kotloff RM, Ahya VN, Tino G, Pochettino A, Gaughan C, DeMissie E, Kimmel SE. The effect of primary graft dysfunction on survival after lung transplantation. Am J Respir Crit Care Med 2005; 171(11): 1312-6.
- 428.Whitson BA, Nath DS, Johnson AC, Walker AR, Prekker ME, Radosevich DA, Herrington CS, Dahlberg PS. Risk factors for primary graft dysfunction after lung transplantation. J Thorac Cardiovasc Surg 2006; 131(1): 73-80.
- 429.Christie JD, Ahya VN, Sager JS, Pocchetto A, DeMissie E, Zhou L, et al. ISHLT PGD grade predicts differential mortality following lung transplantation. J of Heart Lung Transplant. 2005; 24(2)(Supplem 1): s71-s72
- 430.Whitson BA, Prekker ME, Herrington CS, Whelan TPM, Radosevich DM, Hertz MI, et al. Primary Graft Dysfunction and Long-term Pulmonary Function After Lung Transplantation. J Heart Lung Transplant 2007; 26(10):1004-11.
- 431.Villalain C, Mayo M, Vicente R, Gonzalez E, Ramos F, Calvo V, et al. Trasplante pulmonar en la fibrosis: Morbi-Mortalidad perioperatoria. Rev Esp Anestesiol Reanim 2004; 51(6):309-15.
- 432.Parada MT, Mascaró J, Gil R, Undurraga A, Espinoza R, Herzog C, et al. Trasplante Pulmonar: Evolución y complicaciones. Experiencia Clínica Las Condes. Rev Chil Enferm Respir 2003; 19(2).
- 433.Orens JB, Garrity ER Jr. General overview of lung transplantation and review of organ allocation. Proc Am Thorac Soc. 2009 Jan 15; 6(1):13-9.
- 434.Martín T, Chen DF, Palmer SM. Acute rejection and humoral sensitization in lung transplant recipients. Proc Am Thorac Soc. 2009 Jan 15; 6(1):54-65.

435. Guilinger RA, Paradis IL, Dauber JH, Yousem SA, Williams PA, Keenan RJ, et al. The importance of bronchoscopy with transbronchial biopsy and bronchoalveolar lavage in the management of lung transplant recipients. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152(6): 2037-43.
436. Trulock EP, Ettinger NA, Brunt EM, Pasque MK, Kaiser LR, Cooper JD. The role of transbronchial lung biopsy in the treatment of lung transplant recipients: an analysis of 200 consecutive procedures. *Chest* 1992; 102(4):1049-54.
437. Chavarría U, Posadas R. Trasplante Pulmonar. *Neumología y cirugía de Torax* 2006; 65(1): 11-23.
438. Aguilar-Guisado M, Gavalda J, Ussetti P, Ramos A, Morales P, Blanes M, et al. Pneumonia After Lung Transplantation in the Resitra Cohort: A Multicenter Prospective Study. *Am Journ of Transplan* 2007; 7(8): 1989-96.
439. Otero González I, Vereá Hernando H. Infecciones respiratorias en el paciente con trasplante pulmonar *Pneuma* 2009; 5(3): 103-8.
440. Valentine VG, Bonvillain RW, Gupta R, Lombard GA, LaPlace SG, Dhillon GS, Wang G. Infections in Lung Allograft Recipients: Ganciclovir Era. *J Heart Lung Transplant* 2008; 27(5):528-35.
441. Cano JR, Algar FJ, Cerezo F, Moreno P, Espinosa D, Alvarez A, et al. Results of lung transplantation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Transplant Proc.* 2008; 40(9):3073-5.
442. D'Armini AM, Boffini M, Zanotti G, Pellegrini C, Rinaldi M, Abbiate N, et al. "Twinning procedure" in lung transplantation: influence of graft ischemia on survival and incidence of complications. *Transplant Proc.* 2004; 36(3):654-5.
443. Date H, Trulock EP, Arcidi JM, Sundaresan S, Cooper JD, Patterson GA. Improved airway healing after lung transplantation, an analysis of 348 bronchial anastomoses. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995; 110(5): 1424-33.
444. Binns OA, DeLima NF, Buchanan SA, Nichols GE, Cope JT, King RC, et al. Impaired bronchial healing after lung donation from non-heart-beating donors. *J Heart Lung Transplant* 1993; 15(11): 1084-92.
445. Wierup P, Andersen C, Janciauskas D, Bolys R, Sjöberg T, Stenn S. Bronchial healing, lung parenchymal histology, and blood gases one month after transplantation of lungs topically cooled for 2 hours in the non-heart-beating cadaver. *J Heart Lung Transplant* 2000; 19(3): 270-6.
446. Hennessy SA, Hranjec T, Kozower BD, Jones DR, Lau CL. Postoperative Dialysis is highly fatal complication after Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2010; 29(2)(supplemen 1): s58.
447. Almenar L, Vicente JL, Torregrosa S, Osa A, Martínez-Dolz L, Gómez-Plana J, et al. Variables predictoras de mortalidad precoz tras el trasplante cardíaco ortotópico en adultos. *Rev Esp Cardiol* 1997; 50(9): 628-634.
448. Mentis A, Blackwell CC, Weir DM, Spiliadis C, Dailianas A, Skandalis N. ABO blood group, secretor status and detection of *Helicobacter pylori* among patients with gastric or duodenal ulcers. *Epidemiol Infect* 1991; 106(2):221-9.
449. Scharfman A, Degroote S, Beau J, Lamblim G, Roussel P, Mazurier J. *Pseudomonas aeruginosa* binds to neoglycoconjugates bearing mucin carbohydrate determinants and predominantly to sialyl-Lewis x conjugates. *Glycobiology* 1999; 9(8):757-64.
450. Rivas-Traverso F, Hernández F. *Helicobacter pylori*: Factores de virulencia, patología y diagnóstico. *Rev Biomed* 2000; 11:187-205.
451. Wu AM, Wu JH, Singh T, Liu JH, Tsai MS, Gilboa-Garber N. Interactions of the fucose-specific *Pseudomonas aeruginosa* lectin, PA-III, with mammalian glycoconjugates bearing polyvalent Lewis(a) and ABH blood group glycotopes. *Biochimie.* 2006; 88(10):1479-92.

452. Rios M, Bianco C. The role of blood group antigens in infectious diseases. *Semin Hematol.* 2000; 37(2):177-85.
453. Waller DA, Thompson AM, Wrightson WN. Does the mode of donor death influence the early outcome of lung transplantation? A review of lung transplantation from donors involved in major trauma. *J Heart Lung Transplant* 1995; 14(2): 318-21.
454. Christie JD, Kotloff RM, Pochettino A, Arcasoy SM, Rosengard BR, Landis JR, et al. Clinical risk factors for primary graft failure following lung transplantation. *Chest* 2003; 124(4): 1232-41.
455. Fiser SM, Kron IL, Long SM. Influence of graft ischemic time on outcomes following lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2001; 20(12):1291-6.
456. D'Armini AM, Tom EJ, Roberts ChS, Henke DC, Lemasters JJ, Egan TM. When does the lung die? Time course of high energy phosphate depletion and relationship to lung viability after "death". *J Surg Res* 1995; 59(4): 468-74.
457. Schueler S, De Valeria PA, Hatanaka M, Cameron DE, Bando K, Zeebley M, et al. Successful twenty-four-hour lung preservation with donor core cooling and leukocyte depletion in an orthotopic double lung transplantation model. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992; 104(1): 73-82.
458. Steen S, Kimblad PO, Sjöberg T, Lindberg L, Ingemansson R, Massa G. Safe lung preservation for twenty four hours with Perfadex. *Ann Thorac Surg* 1994; 57(2): 450-7.
459. Kuang J, Van Raemdonck DE, Jannis NC, De Leyn PR, Verbeken EK, Flameng WJ, Lerut TE. Pulmonary cell death in warm ischemic rabbit lung is related to the alveolar oxygen reserve. *J Heart Lung Transplant* 1998; 17(4): 406-14.
460. Watanabe A, Kawaharada N, Kusajima K, Komatsu S, Abe T, Takahashi H. Influence of oxygen in inflation gas during lung ischemia on ischemia-reperfusion injury. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997; 114(3): 332-8.
461. Kao SJ, Wang D, Yeh DY, Hsu K, Hsu YH, Chen HI. Static inflation attenuates ischemia/reperfusion injury in an isolated rat lung in situ. *Chest* 2004; 126(2): 552-8.
462. Van Raemdonck DEM, Jannis NCP, Rega FRL, De Leyn PRJ, Flameng WJ and Lerut TE. External cooling of warm ischemic rabbit lungs after death. *Ann Thorac Surg* 1996; 62(2): 331-7.
463. Steen S, Sjöberg T, Ingemansson R, Lindberg L. Efficacy of topical cooling in lung preservation: Is a reappraisal due? *Ann Thorac Surg* 1994; 58(6): 1657-63.
464. Rega FR, Neyrinck AP, Verleden GM, Lerut TE, Van Raemdonck DEM. How long can we preserve the pulmonary graft inside the non-heart-beating donor? *Ann Thorac Surg* 2004; 77(2): 438-44.
465. Kutschka I, Sommer SP, Hohlfeld JM, Warnecke G, Morancho M, Fisher S, Haverich A, Strüder M and the Hannover Thoracic Transplant Program. In-situ topical cooling of lung grafts: early graft function and surfactant analysis in a porcine single lung transplant model. *Eur J Cardiothorac Surg* 2003; 24(3): 411-9.
466. Novick RJ, Bennett LE, Meyer DM, Hosenpud JD. Influence of graft ischemic time and donor age on survival after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 1999; 18(5): 425-31.
467. Vehmas T, Hiltunen A, Leino-Arjas P, Piirila P. Relación entre las calcificaciones ateroscleróticas en el tórax detectadas mediante tomografía computarizada y la función pulmonar. *Arch Bronconeumol.* 2009; 45(8): 376-382.
468. Dennis RJ, Maldonado D, Ximena Rojas M, Aschner P, Rondón M, Charry L, et al. Diabetes mellitus tipo 2 y deterioro de la función pulmonar. *Acta Médica Colombiana* 2008; 33(3): 105-10.
469. Recasens M, Ricart W, Fernández-Real JM. Obesidad e inflamación. *Rev Med Univ Navarra* 2004; 48(2): 49-54.

470. Matesanz Ruiz C, Caro de Miguel C, Campos F, Gómez de Terreros Caro J, Ariñez Fernández C, Gutiérrez Ortega C. Descripción del valor de la proteína C reactiva según dislipemia e historia de tabaquismo. *Prev Tabaquism.* 2006; 8(1):18-24.
471. Bavaria JE; Kotloff R, Palevsky H, Rosengard B, Roberts JR, et al. Bilateral versus single lung transplantation for chronic obstructive pulmonary disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997; 113(3):520-28.
472. Kosieradzki M, Rowinski W. Ischemia/Reperfusion Injury in Kidney Transplantation: Mechanisms and Prevention. *Transplantation Proceedings* 2008; 40(10): 3279-88.
473. Winton TL, Miller JD, De Hoyos A, Snell G, Maurer J. Graft function, airway healing, rejection and survival in pulmonary transplantation are not affected by graft ischemia in excess of 5 hours. *Transplant Proc* 1993; 25(1): 1649-50.
474. Kumar D, Erdman D, Keshavjee S, Peret T, Tellier R, Hadjiliadis D, et al. Clinical impact of community-acquired respiratory viruses on bronchiolitis obliterans after lung transplant. *Am J Transplant* 2005;5(8):2031-36.
475. Vilchez RA, Dauber J, McCurry K, Iacono A, Kusne S. Parainfluenza virus infection in adult lung transplant recipients: an emergent clinical syndrome with implications on allograft function. *Am J Transplant* 2003;3(2):116-20.
476. Garantziotis S, Howell DN, McAdams HP, Davis RD, Henshaw NG, Palmer SM. Influenza pneumonia in lung transplant recipients: clinical features and association with bronchiolitis obliterans syndrome. *Chest* 2001;119(4):1277-80.
477. Glanville AR, Gencay M, Tamm M, Chhajer P, Plit M, Hopkins P, et al. Chlamydia pneumoniae infection after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2005;24(2):131-36.
478. Snell GI, Rabinov M, Griffiths A, Williams T, Ugoni A, Salamonsson R, et al. Pulmonary allograft ischemic time: an important predictor of survival after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 1996 Feb;15(2):160-8.
479. Shetty RA, Dronavalli G, Kesavan R, Gaber O, Moore L, Haykal L, et al. Impact of donor PaO₂/FiO₂ ratio on early outcomes in lung transplantation. *Chest* 2008; (Article in press). En: <http://meeting.chestpubs.org/>
480. Shumway SJ, Hertz MI, Petty MG, Bolman RM. Liberalization of donor criteria in lung and heart-lung transplantation. *Ann Thorac Surg* 1994; 57(1):92-95.
481. Sundaresan S, Semenkovich J, Ochoa L, Richardson G, Trulock EP, Cooper JD, et al. Successful outcome of lung transplantation is not compromised by the use of marginal donor lungs. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1995; 109(6):1075-80.
482. Ciccone AM, Stewart KC, Meyers BF, Guthrie TJ, Battafarano RJ, Trulock EP, Cooper JD, Patterson GA. Does donor cause of death affect the outcome of lung transplantation? *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002; 123(2):429-36.
483. Ganesh J.S, Rogers CA, Banner, Bonser RS. Donor Cause of Death and Mid-Term Survival in Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2005; 24(10):1544-1549.
484. Meyer DM, Bennet LE, Novick RJ, Hosenpud JD. Effect of donor age and ischemic time in intermediate survival and morbidity after lung transplantation. *Chest* 2000; 118(5):1255-62.
485. deHoyos A, Patterson GA, Maurer JR, Ramirez JC, Miller J, Winton TL. Pulmonary transplantation. Early and late results. The Toronto Lung Transplant Group. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992;103(2):295-306.

20- GLOSARIO DE TABLAS:

- Tabla 1: Relación de trasplantes pulmonares en España por Comunidades Autónomas.
- Tabla 2: Puntuación multifactorial BODE.
- Tabla 3: Criterios de trasplante en la Fibrosis Quística y en enfermedades supurativas.
- Tabla 4: Criterios de trasplante en la hipertensión pulmonar.
- Tabla 5: Contraindicaciones absolutas del trasplante pulmonar.
- Tabla 6: Contraindicaciones relativas del trasplante pulmonar.
- Tabla 7: Características de los donantes pulmonares subóptimos.
- Tabla 8: Recomendaciones del SDRA Network.
- Tabla 9: Clasificación de Maastrich de donantes tras la muerte cardiaca.
- Tabla 10: Criterios de Inclusión-Exclusión.
- Tabla 11: Cebado de Bomba Circulación Extracorpórea.
- Tabla 12: Clasificación del Rechazo pulmonar.
- Tabla 13: Gradación de la Disfunción primaria del injerto de la ISHLT.
- Tabla 14: Clasificación de las complicaciones de la vía aérea.
- Tabla 15: Tiempos de espera para trasplante de pulmón en relación al grupo sanguíneo, en España en 2008. (Fuente ONT)
- Tabla 16: Grupo sanguíneo de donantes.
- Tabla 17: Causas de muerte de los donantes.
- Tabla 18: Tipo de extracción de órganos.
- Tabla 19: Causas de no inclusión como donante pulmonar.
- Tabla 20: Causas de donantes excluidos.
- Tabla 21: Tipo de extracción de órganos.
- Tabla 22: Características clínicas de los donantes a los que se les preservaron los pulmones.
- Tabla 23: Características clínicas de los donantes a los que se les preservaron los pulmones.
- Tabla 24: Características infectológicas de los potenciales donantes pulmonares.
- Tabla 25: Características infectológicas de los potenciales donantes pulmonares.
- Tabla 26: Determinación de tóxicos de los donantes en los que se preservaron los pulmones.
- Tabla 27: Grupos sanguíneos de los donantes pulmonares reales.
- Tabla 28: Causas de muerte de donantes pulmonares reales.
- Tabla 29: Tipo de extracción de órganos de donantes pulmonares reales.
- Tabla 30: Producción de órganos de los donantes pulmonares reales.
- Tabla 31: Producción de órganos de los donantes pulmonares reales.
- Tabla 32: Características clínicas de los donantes pulmonares reales.
- Tabla 33: Características clínicas de los donantes pulmonares reales.
- Tabla 34: Características infectológicas de los donantes pulmonares reales.
- Tabla 35: Características infectológicas de los donantes pulmonares reales.
- Tabla 36: Causa pulmones excluidos.
- Tabla 37: Causa pulmones perdidos.
- Tabla 38: Distribución de los trasplantes pulmonares por hospital trasplantador y tipo de trasplante.

- Tabla 39: Tiempo de asistolia, RCP, I. caliente y preservación de los potenciales donates de pulmón.
- Tabla 40: Tiempo de asistolia, RCP, isquemia caliente y preservación de los donates reales de pulmones trasplantados.
- Tabla 41: Tiempos de isquemia fría y total de los pulmones trasplantados.
- Tabla 42: Gasometrías de las venas pulmonares de los pulmones preservados.
- Tabla 43: Gasometrías de las venas pulmonares de los donantes reales.
- Tabla 44: Gasometrías de las arterias pulmonares de los donantes en los que se realiza preservación.
- Tabla 45: Gasometrías de las arterias pulmonares de los donantes reales.
- Tabla 46: Gasometrías arteriales pulmonares de los donantes reales.
- Tabla 47: Grupos sanguíneos de los receptores pulmonares.
- Tabla 48: Enfermedad causal del trasplante pulmonar.
- Tabla 49: Hipertensión pulmonar previa al trasplante.
- Tabla 50: Características clínicas de los receptores.
- Tabla 51: Características clínicas de los receptores.
- Tabla 52: Características serológicas de los receptores.
- Tabla 53: Características serológicas de los receptores.
- Tabla 54: Necesidad de Ventilación mecánica previa al trasplante.
- Tabla 55: Tratamiento antimicrobiano previo al trasplante.
- Tabla 56: Necesidad de traqueostomía y reintubación.
- Tabla 57: Complicaciones quirúrgicas.
- Tabla 58: Complicaciones quirúrgicas.
- Tabla 59: Complicaciones quirúrgicas.
- Tabla 60: Complicaciones médicas.
- Tabla 61: Complicaciones médicas.
- Tabla 62: Lesión de isquemia reperusión.
- Tabla 63: Grado de Lesión de isquemia reperusión.
- Tabla 64: Ventilación mecánica en pacientes que presentaron DPI.
- Tabla 65: Tipos de Rechazo.
- Tabla 66: Grado de Rechazo agudo.
- Tabla 67: Cambio de Inmunosupresión.
- Tabla 68: Presencia de Citomegalovirus en donante y receptor.
- Tabla 69: Aislamientos microbiológicos previos al trasplante.
- Tabla 70: Aislamientos microbiológicos previos al trasplante.
- Tabla 71: Presencia de colonización, traqueobronquitis o ambas.
- Tabla 72: Gérmenes aislados en la colonización de vía aérea, traqueobronquitis o ambas.
- Tabla 73: Gérmenes aislados en la colonización de vía aérea, traqueobronquitis o ambas.
- Tabla 74: Gérmenes aislados en la neumonía.
- Tabla 75: Gérmenes aislados en la neumonía.
- Tabla 76: FEV1 previa a la realización del trasplante y al mes.
- Tabla 77: FVC previa a la realización del trasplante y al mes.

- Tabla 78: PAFI previas al trasplante, al ingreso en UCI y al mes postrasplante.
- Tabla 79: Características de los pacientes fallecidos durante el mes postoperatorio.
- Tabla 80: Tiempos del proceso de donación y la presencia de neumonía al mes.
- Tabla 81: Análisis multivariante de los tiempos del proceso de donación para el evento neumonía al mes (n=32).
- Tabla 82: Gasometrías del proceso de donación y la presencia de neumonía al mes.
- Tabla 83: Relación del grupo sanguíneo del donante con la presencia de neumonía al mes.
- Tabla 84: Relación de las características del donante con la presencia de neumonía al mes.
- Tabla 85: Relación de las características del receptor con la presencia de neumonía al mes.
- Tabla 86: Relación del grupo sanguíneo del receptor con la presencia de neumonía al mes.
- Tabla 87: Tiempos del proceso de donación y la colonización-infección.
- Tabla 88: Análisis multivariante de los tiempos del proceso de donación para el evento colonización-infección al mes.
- Tabla 89: Gasometrías del proceso de donación y la presencia de colonización- infección al mes.
- Tabla 90: Relación del grupo sanguíneo del donante con la presencia de Colonización-infección al mes.
- Tabla 91: Relación de las características del donante con la presencia de colonización-infección al mes.
- Tabla 92: Relación de las características del receptor con la presencia de colonización-infección al mes.
- Tabla 93: Relación del grupo sanguíneo del receptor con la presencia de Colonización-infección al mes.
- Tabla 94: Tiempos del proceso de donación y la presencia de rechazo.
- Tabla 95: Análisis multivariante de los tiempos del proceso de donación para el evento rechazo al mes.
- Tabla 96: Gasometrías del proceso de donación y la presencia de rechazo al mes.
- Tabla 97: Relación de las características del donante con la presencia de rechazo al mes.
- Tabla 98: Relación del grupo sanguíneo del donante con la presencia de rechazo al mes.
- Tabla 99: Relación de las características del receptor con la presencia de rechazo al mes.
- Tabla 100: Relación del grupo sanguíneo del receptor con la presencia de rechazo al mes.
- Tabla 101: Tiempos del proceso de donación y la presencia de DPI.
- Tabla 102: Análisis multivariante de los tiempos del proceso de donación para el evento DPI al mes.
- Tabla 103: Gasometrías del proceso de donación y la presencia de DPI al mes.
- Tabla 104: Relación del grupo sanguíneo del donante con la presencia de DPI al mes.
- Tabla 105: Relación de las características del donante con la presencia de DPI al mes.
- Tabla 106: Relación de las características del receptor con la presencia de DPI al mes.
- Tabla 107: Relación del grupo sanguíneo del receptor con la presencia de DPI al mes.
- Tabla 108: Tiempos del proceso de donación y la presencia de Complicaciones Quirúrgicas.
- Tabla 109: Análisis multivariante de los tiempos del proceso de donación para el evento Complicaciones Quirúrgicas al mes (n=32).
- Tabla 110: Gasometrías del proceso de donación y la presencia de Complicaciones Quirúrgicas al mes.

- Tabla 111: Relación del grupo sanguíneo del donante con la presencia de Complicaciones Quirúrgicas al mes.
- Tabla 112: Relación de las características del donante con la presencia de Complicaciones Quirúrgicas al mes.
- Tabla 113: Relación de las características del receptor con la presencia de Complicaciones Quirúrgicas al mes.
- Tabla 114: Relación del grupo sanguíneo del receptor con la presencia de Complicaciones Quirúrgicas al mes.
- Tabla 115: Tiempos del proceso de donación y la presencia de Complicaciones Médicas.
- Tabla 116: Análisis multivariante de los tiempos del proceso de donación para el evento Complicaciones Médicas al mes (n=32).
- Tabla 117: Gasometrías del proceso de donación y la presencia de Complicaciones Médicas al mes.
- Tabla 118: Relación de las características del donante con la presencia de Complicaciones Médicas al mes.
- Tabla 119: Relación del grupo sanguíneo del donante con la presencia de Complicaciones Médicas al mes.
- Tabla 120: Relación del grupo sanguíneo del receptor con la presencia de Complicaciones Médicas al mes.
- Tabla 121: Relación de las características del receptor con la presencia de Complicaciones Médicas al mes.
- Tabla 122: Tiempos del proceso de donación y la presencia de Mortalidad al mes postrasplante.
- Tabla 123: Gasometrías del proceso de donación y la presencia de Mortalidad al mes postrasplante.
- Tabla 124: Relación del grupo sanguíneo del donante con la presencia de Mortalidad al mes postrasplante.
- Tabla 125: Relación de las características del donante con la presencia de Mortalidad al mes postrasplante.
- Tabla 126: Relación de las características del receptor con la presencia de Mortalidad al mes postrasplante.
- Tabla 127: Relación del grupo sanguíneo del receptor con la presencia de Mortalidad al mes postrasplante.
- Tabla 128: Supervivencia acumulada (mortalidad global) a los 12 y 24 meses tras el trasplante.
- Tabla 129: Supervivencia acumulada (mortalidad global) a los 12 y 24 meses tras el trasplante en función de los valores gasométricos del proceso de donación.
- Tabla 130: Supervivencia acumulada a los 12 y 24 meses tras el trasplante en función de las características del donante.
- Tabla 131: Supervivencia acumulada a los 12 y 24 meses tras el trasplante en función de las características del receptor.
- Tabla 132: Supervivencia acumulada a los 12 y 24 meses tras el trasplante en función de las características del receptor y del tipo de trasplante.
- Tabla 133: Estudios sobre mortalidad al mes postoperatorio.

21- GLOSARIO DE FIGURAS:

- Figura 1: Donantes de órganos por millón de población 2008 (Fuente ONT).
- Figura 2: distribución de donantes por Comunidades Autónomas (ONT).
- Figura 3. Número de donantes en España 1999-2009 (Fuente ONT).
- Figura 4: Trasplante pulmonar en España. Actividad 1993-2008. Fuente ONT.
- Figura 5: Indicación de trasplante pulmonar. Criterios Generales.
- Figura 6- Esquema de las alteraciones sistémicas que se producen en la muerte encefálica.
- Figuras 7 y 8: Balón de doble luz utilizado para mejorar la preservación de donantes tipo III.
- Figura 9: Maniobras de mantenimiento del donante por parte de los servicios extrahospitalarios en un posible donante en asistolia.
- Figura 10: Traslado por parte de los servicios extrahospitalarios un posible donante en asistolia.
- Figura 11: Traslado por parte de los servicios extrahospitalarios un posible donante en asistolia.
- Figura 12: Llegada de los servicios extrahospitalarios al Hospital Clínico San Carlos.
- Figura 13: Medidas de mantenimiento del donante en el Servicio de Urgencias del HCSC.
- Figura 14: Certificado de constatación de muerte para donantes a corazón parado. En él se constata la muerte de acuerdo con los criterios que la ley establece para la muerte cardiaca.
- Figura 15: Solicitud al juez de guardia para establecer las medidas de preservación en el cadáver.
- Figura 16: Representación del circuito de bypass extracorpóreo con oxigenador de membrana, hipotermia y detención de flujo supramesentérico.
- Figura 17: Esquema de tiempos de actuación en el procedimiento de la donación a corazón parado desde la parada cardiorrespiratoria hasta la extracción de los órganos.
- Figura 18: Esquema de la preservación específica de pulmones mediante la inserción de dos drenajes torácicos y relleno de la cavidad pleural con solución de preservación a 4º C para mantener los pulmones colapsados y fríos.
- Figura 19: Esquema de la preservación específica de pulmones mediante la inserción de cuatro drenajes torácicos y relleno de la cavidad pleural con solución de preservación a 4º C para mantener los pulmones colapsados y fríos.
- Figura 20: Valoración del aspecto macroscópico del pulmón.
- Figura 21: Valoración funcional del pulmón.
- Figura 22: Extracción pulmonar.
- Figura 23: Anastomosis bronquial.
- Figura 24 y 25: Anastomosis auricular y arterial.
- Figura 26: Desclampaje y reperfusión.
- Figura 27: Frecuencia de utilización de pulmones potencialmente válidos para el trasplante a lo largo del año 2008 en toda España (Fuente ONT).
- Figura 28: Evolución de la lista de espera para trasplante de pulmón en España a lo largo de 2008. (Fuente ONT).
- Figura 29: Diagrama de flujo de donantes.
- Figura 30: Diagrama de flujo de receptores.
- Figura 31: Tipos de donante en relación con la donación pulmonar.
- Figura 32: Causas de donantes perdidos.

- Figura 33: Cultivo del broncoaspirado de los donantes.
- Figura 34: Pulmones donados.
- Figura 35: Clase funcional de los receptores.
- Figura 36: Tratamiento corticoideo de los receptores.
- Figura 37: Aislamientos microbiológicos previos al trasplante en el receptor.
- Figura 38: Aislamientos microbiológicos de la colonización-traqueobronquitis.
- Figura 39: Aislamientos microbiológicos en la neumonía.
- Figura 40: Diagrama de cajas del tiempo de asistolia medido en minutos en función del evento neumonía al mes.
- Figura 41: Diagrama de cajas del tiempo de preservación medido en minutos en función del evento rechazo agudo al mes.
- Figura 42. Diagrama de cajas del tiempo de isquemia fría medido en minutos en función del evento complicación quirúrgica al mes.
- Figura 43: Diagrama de cajas del tiempo de isquemia total medido en minutos en función del evento Mortalidad al mes.
- Figura 44: Supervivencia acumulada (mortalidad global) a los 24 meses post-trasplante.
- Figura 45: Supervivencia acumulada (mortalidad global) a los 24 meses post-trasplante en función del tiempo de asistolia agrupada por la mediana.
- Figura 46: Supervivencia acumulada (mortalidad global) a los 24 meses post-trasplante en función del tiempo de rcp agrupada por la mediana.
- Figura 47: Supervivencia acumulada (mortalidad global) a los 24 meses post-trasplante en función del tiempo de isquemia caliente agrupada por la mediana.
- Figura 48. Supervivencia acumulada (mortalidad global) a los 24 meses post-trasplante en función del tiempo de preservación agrupada por la mediana.
- Figura 49: Supervivencia acumulada (mortalidad global) a los 24 meses post-trasplante en función del tiempo de isquemia fría agrupado por la mediana.
- Figura 50: Número de donantes por TCE en relación con los años (Fuente ONT).
- Figura 51: Trasplante pulmonar. Registro ISHLT. 1985-2008 (Fuente ISHLT).
- Figura 52: Supervivencia Trasplante pulmonar. (1994-2007) (Fuente ISHLT).

22- GLOSARIO DE ABREVIATURAS.

- AHA	American Heart Association.
- ACVA.....	Accidente cerebrovascular agudo.
- ADN.....	Ácido desoxirribonucleico.
- ARN.....	Ácido ribonucleico.
- ATP.....	Adenosín-trifosfato.
- °C	Grado centígrado.
- AET.....	Aspirado endotraqueal.
- BAS.....	Broncoaspirado.
- BAL.....	Lavado bronquioalveolar.
- BOE.....	Boletín oficial del estado.
- BOS.....	Bronquiolitis obliterante.
- BTB.....	Biopsia transbronquial.
- Bx.....	Biopsia.
- CEC	Circulación extracorpórea.
- CI.....	Cardiopatía isquémica.
- CMV.....	Citomegalovirus.
- CO ₂	Anhídrido carbónico.
- CPAP.....	Continuous positive airway pressure (presión positiva continua).
- CSA.....	Ciclosporina.
- DA.....	Donantes en asistolia.
- DAC.....	Donantes en asistolia controlado.
- DAI.....	Donantes en asistolia incontrolado.
- DL.....	Dislipemia.
- DLCO.....	Capacidad de difusión pulmonar de monóxido de carbono.
- DM.....	Diabetes Mellitus.
- DME.....	Donantes con muerte encefálica.
- DPI.....	Disfunción primaria del injerto.
- EC.....	Eurocollins.
- ECMO.....	Membrana extracorpórea.
- ELISA.....	Enzimoinmunoanálisis de adsorción.
- EPID.....	Enfermedad pulmonar intersticial difusa.
- EPOC.....	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica.
- ERC.....	European Resuscitation Council.
- FA.....	Fibrilación auricular.
- FBC.....	Fibrobroncoscopia.
- FTA.....	Flutter auricular.
- FEV ₁	Volumen espiratorio forzado en 1 segundo.
- FVC.....	Capacidad vital forzada.
- FiO ₂	Fracción inspiratoria de oxígeno.
- HIV.....	Virus de la inmunodeficiencia humana.
- HLA.....	Complejo mayor de histocompatibilidad.

- HR..... Hazard Ratio.
- HTLV..... Virus linfotrópico humano T.
- HTP..... Hipertensión pulmonar.
- IMC..... Índice de masa corporal.
- IC 95%..... Intervalo de confianza del 95%.
- IL:..... Interleuquina.
- ILCOR..... Internacional Liaison Comitee of Resuscitation.
- ISHLT..... International Society of Heart and Lung Transplantation
(Sociedad Internacional de Trasplante Cardíaco y Pulmonar).
- IV..... Vía intravenosa.
- LPD..... Low potassium dextran (dextrano bajo en potasio).
- MD..... Mediana de las diferencias.
- mmHg..... Milímetros de mercurio.
- NTX..... Neumotórax.
- NYHA..... New York Heart association.
- O₂..... Oxígeno.
- ON..... Óxido nítrico.
- ONT..... Organización nacional de trasplantes.
- OR..... Odds ratio.
- RA..... Rechazo agudo.
- RIC..... Rango intercuartílico.
- RR..... Riesgo relativo.
- PaCO₂..... Presión parcial arterial de anhídrido carbónico.
- PAFI..... Relación PaO₂/FiO₂.
- PAm..... Presión arterial media.
- PaO₂..... Presión parcial arterial de oxígeno.
- PAP..... Presión en arteria pulmonar.
- PCR..... Parada cardio-respiratoria.
- PGE..... Prostaglandina E.
- PEEP..... Positive end expiratory pressure (presión positiva al final de la
expiración).
- PVC..... Presión venosa central.
- RCP..... Reanimación cardiopulmonar.
- RPR..... Reaginina plasmática rápida.
- SEPAR..... Sociedad española de neumología y cirugía torácica.
- SEMICYUC..... Sociedad española de medicina intensiva crítica y unidades
coronarias.
- SDRA..... Síndrome de distrés respiratorio del adulto.
- TAC..... Tomografía axial computerizada.
- TCE..... Traumatismo craneoencefálico.
- TEP..... Tromboembolismo pulmonar.
- TBP..... Trasplante bipulmonar.
- TCP..... Trasplante cardiopulmonar.
- TP..... Trasplante pulmonar.

- TUP..... Trasplante unipulmonar.
- TV..... Taquicardia ventricular.
- TVP..... Trombosis venosa profunda.
- UCI..... Unidad de cuidados intensivos.
- UCP..... Unidad de cuidados postoperatorios o postquirúrgicos.
- UW..... Universidad de Wisconsin.
- VEB..... Virus de Epstein Barr.
- VHB..... Virus hepatitis B.
- VHC..... Virus hepatitis C.
- VRS..... Virus respiratorio sincitial.
- VVZ..... Virus varicela Zoster.
- VO..... Vía oral.
- VM..... Ventilación mecánica.

COMISIÓN DE DOCTORADO DEL DEPARTAMENTO DE MEDICINA I
DE LA UCM

A la vista de la información existente sobre el trabajo realizado por

D. Diego Anibal Rodríguez Serrano

**Titulado: "TRASPLANTE PULMONAR CON ORGANOS
PROCEDENTES DE DONANTES TRAS LA MUERTE CARDIACA
(DONANTES EN ASISTOLICA O DONANTES A CORAZÓN
PARADO)"**

La Comisión responsable del Doctorado en el Departamento de Medicina considera que se trata de un trabajo de investigación clínica original de su autor, que se ajusta a las NORMAS DE CALIDAD APROBADAS POR ESTE DEPARTAMENTO PARA LA ELABORACIÓN DE LAS TESIS DOCTORALES (cuya copia se adjunta) y cumple los requisitos metodológicos científicos necesarios para su admisión al trámite de lectura como tesis doctoral.

Lo que firmo en Madrid, a 8 de julio de 2010

Director
Departamento de Medicina

Prof. D. Rafael Enriquez de Salamanca

Director Dpto. Medicina

COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA
Hospital Clínico San Carlos
Área T -Madrid-

Tel: 91.330 38 19/ Fax: 91.330 32 99
e.mail: ceic.hccsc@salud.madrid.org

INFORME DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

DÑA M^a DEL MAR GARCÍA ARENILLAS, SECRETARIA DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA DEL HOSPITAL CLÍNICO SAN CARLOS DE MADRID.

HACE CONSTAR:

Que el proyecto de investigación titulado *"Trasplante pulmonar con órganos procedentes de donante tras la muerte cardíaca (donantes en asistolia o donantes a corazón parado)"* con código interno nº B-09/159, del que es Investigador Principal el Dr. Elpidio Calvo, del Servicio de Trasplantes, del Hospital Clínico Universitario San Carlos de Madrid, ha sido estudiado por este Comité, no habiéndose realizado objeción alguna al mismo.

Es por ello que el Comité informa **favorablemente** sobre la realización de dicho proyecto.

Madrid, 20 de Abril de 2009



Fdo: Dra. Mar García Arenillas